

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1970

THÈSE

N°

936

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

Michel, Pierre LECLERC

Né le 20 Juillet 1944 à Courbevoie (92)

Externe des Hôpitaux de Paris

Présentée et soutenue publiquement le

ÉTUDE
DE LA RÉSISTANCE CAPILLAIRE
CHEZ 120 DIABÉTIQUES

Président : Monsieur J. CANIVET (Professeur)

DACTYLO-SORBONNE

8, Rue Casimir-Delavigne
PARIS-VI*

1970

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

-:-

Année 1970

N°

T H E S E

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

Michel, Pierre LECLERC

Né le 20 juillet 1944 à Courbevoie (92)

Externe des Hôpitaux de Paris

-:-

Présentée et soutenue publiquement le

-:-

ETUDE DE LA RESISTANCE CAPILLAIRE

CHEZ 120 DIABETIQUES

-:-

Président : Monsieur J. CANIVET (Professeur)

-:-

DACTYLO-SORBONNE

8, rue Casimir Delavigne

PARIS - 6ème

1970



A mes Parents

Ce travail me devient plus
précieux dès qu'il me permet
de leur exprimer toute mon
affection et mes sincères
remerciements

A tous les Miens

A tous mes Amis

A Monsieur le Professeur J. CANIVET

Professeur à la Faculté de Médecine
de Paris

Chevalier de la Légion d'honneur

Vous m'avez confié ce travail,
vous me faites maintenant
le très grand honneur
d'accepter la présidence
de cette thèse

Veillez trouver ici le
témoignage de ma profonde
reconnaissance

Au Docteur G. CATHELINEAU

Chef de clinique assistant des
Hôpitaux de Paris

Vous m'avez inspiré le sujet
de cette thèse et vous
m'avez conseillé tout au
long de son élaboration

Veillez trouver ici l'expres-
sion de ma profonde amitié

A Monsieur A.J. VALLERON

Ancien élève de l'Ecole Polytechnique
chargé de recherches à l'INSERM

Vous avez accepté de faire
l'étude statistique de cette
thèse

Recevez ici mes plus sincères
remerciements

Au Docteur A. MARY

Dont les conseils et l'accueil
m'ont toujours fortement
encouragé au cours de mes
études médicales

Au Docteur M. PETRAUD

Qui a su également me conseiller
amicalement au cours de mes
études

Aux Docteurs W. QUENEE

J.M. CHAMAILLARO

P. QUENEE

Qui m'ont permis
d'apprécier leur
travail et leurs
malades

A mes Maîtres de stage

Monsieur le Professeur BARIETY

Monsieur le Professeur PADOVANI

Monsieur le Professeur GAULTIER

A mes Maîtres d'Externat

Monsieur le Professeur J.M. VERNE

In memoriam

Monsieur le Docteur PETIT

Monsieur le Professeur H. BROCARD

Monsieur le Docteur M. GOULON

Médecin des Hôpitaux de Paris

Maître de conférence agrégé à la Faculté

Monsieur le Professeur J. CANIVET

Monsieur le Docteur J. POUJOL

Monsieur le Professeur P. SOULIE

Monsieur le Professeur NETTER

Monsieur le Professeur J. GRASSET

ETUDE DE LA RESISTANCE CAPILLAIRE
CHEZ 120 DIABETIQUES

-:-

P L A N

I - But de l'étude et introduction

II - Rappels préliminaires

A - Etude de la morphologie des capillaires sanguins.

1 - Anatomie des capillaires sanguins

- généralités
- considérations sur l'unité fonctionnelle capillaire.

2 - Structure des capillaires sanguins

B - Physiologie et physiopathologie du capillaire

1 - Hémodynamique et vasoplasticité du capillaire

2 - Perméabilité capillaire

3 - Résistance capillaire

C - Mise en évidence de la fragilité capillaire

1 - Les tests hémodynamiques

- méthodes par compression
- méthodes par dépression

2 - Les tests anatomiques

- la capillaroscopie
- la biopsie tissulaire

3 - Un test biologique

III - Matériel et méthode d'étude

- A - Présentation des malades
- B - Lot de sujets normaux pris comme témoins
- C - Techniques pratiques de mesure de la résistance capillaire
- D - Méthode d'étude pour chaque malade; exploitation des résultats.

IV - Résultats

- A - Nombre de malades trouvés porteurs d'une baisse de la résistance capillaire. Relations trouvées entre la résistance capillaire et l'âge du malade, l'âge du diabète, le nombre de détermination de l'angiopathie et celui de la micro-angiopathie.
- B - Relations entre l'altération de la résistance capillaire et les lésions dégénératives
- C - Relations entre les différentes complications dégénératives du diabète.
- D - Une application de la mesure de résistance capillaire : surveillance des diabétiques hypophysectomisés pour rétinopathie évolutive.

V - Discussion

- A - Des états pathologiques autres que le diabète pouvant entraîner une baisse de la résistance capillaire.
- B - De la technique de mesure de la résistance capillaire employée dans l'étude

- C - De la possibilité théorique que peut avoir la méthode dans le dépistage de la micro-angiopathie
- D - Des travaux rencontrés dans la littérature concernant le même sujet.

VI - Conclusions

I - BUT DE L'ETUDE ET INTRODUCTION

La micro-angiopathie diabétique est une manifestation du diabète qui a déjà donné lieu à de nombreux travaux anatomiques et biologiques; dans le but de préciser la valeur de la mesure de la résistance capillaire dans l'appréciation de l'extension et de l'évolutivité de la micro-angiopathie diabétique, 120 diabétiques ont été étudiés par la méthode de la dépression, parmi ceux-ci on comptait 58 malades souffrant d'un diabète insulino-dépendant et 62 atteints d'un diabète de type non-insulino-dépendant.

Les corrélations entre la baisse de la résistance capillaire et son degré, l'âge du malade, l'âge du diabète, le type du diabète (insulino-dépendant ou non), la fréquence de la rétinopathie, de la néphropathie, de la neuropathie, et de la macro-angiopathie ont été systématiquement étudiés dans le même travail.

II - RAPPELS PRELIMINAIRES

A - Etude de la morphologie des capillaires sanguins normaux.

I - Anatomie des capillaires sanguins

Décrits pour la première fois par MALPIGHI en 1661, les capillaires sanguins ont fait depuis, l'objet de nombreuses études, et ce sont les progrès de la microscopie qui ont permis grâce aux procédés d'observations dynamiques (observations microscopiques in vivo sur le mésentère de souris) d'aboutir à la notion récente qui fait du capillaire non plus une anastomose artério-veineuse mais une unité fonctionnelle anatomique.

Les travaux modernes considèrent le capillaire comme un très petit vaisseau de 5 à 20 μ de diamètre; éléments du lit vasculaire interposés entre les artères et les veines. Il est par sa structure et son rôle physiologique un élément situé entre l'artère et la veine sans avoir réellement le caractère de l'un ou de l'autre. On constate que c'est à son niveau que se font les échanges gazeux et métaboliques, que le sang artériel devient veineux, et réciproquement au niveau du poumon.

Dans la conception actuelle, le tube capillaire apparaît uniquement comme l'un des éléments d'un ensemble de petits vaisseaux constituant un véritable appareil inclus entre les deux systèmes artériels et veineux, réalisant ainsi leur juxtaposition. Un tel dis-

positif a été appelé: unité fonctionnelle capillaire.

Ces études sont parvenu à mettre à l'esprit des chercheurs, des médecins, une notion nouvelle faisant tenir au réseau vasculaire capillaire un rôle prédominant dans le système vasculaire, réseau vasculaire capillaire jusqu'alors peu exploré et méconnu par rapport aux vaisseaux conducteurs facilement explorables par la clinique ou d'autres investigations simples. Le réseau capillaire constituant après le coeur le second centre primordial du système vasculaire.

II - Considérations sur l'unité fonctionnelle capillaire.

Ces considérations amènent à distinguer 3 éléments différents.

1 - Un canal préférentiel formant la partie principale de l'unité et allant de l'artériole à la veinule. Dans sa partie proximale, à sa naissance de l'artériole il est entouré d'une gaine musculaire contractile appelée la méta-artériole. Puis les fibres musculaires disparaissent et au contact de la veinule le canal préférentiel devient un vaisseau de structure conjonctivo-endothéliale.

2 - Les capillaires dits vrais, naissent de ce canal préférentiel, juste après la méta-artériole pour se terminer dans la portion distale du canal préférentiel, près de son union à la veinule. L'extrémité artériolaire du capillaire possède un sphincter que l'on ne retrouve pas à l'extrémité veinulaire, celle-ci a une forme en bec de flûte. Etroitement unis aux tissus qui les environnent, dans lesquels ils cheminent, les capillaires vrais ont une longueur variable et leur diamètre mesure de 5 à 10 μ . Une mince paroi conjonctivo-endothé-

liale les sépare néanmoins des tissus. Sauf dans certaines circonstances pathologiques génératrices d'hypoxie leur trajet est simple, peu contourné.

3 - Enfin, restent à décrire les canaux de SUCQUET, de signification discutée; ce sont des anastomoses directes entre les artérioles et les veinules se trouvant à côté des capillaires vrais et du canal préférentiel et possédant une tunique musculaire importante.

Cette description retenue par tous les histologistes amène à conclure que le capillaire proprement dit n'est pas la voie principale de circulation mais une voie de dérivation, un shunt branché sur les anastomoses complexes réunissant les systèmes artériel et veineux.

Par ailleurs, l'existence d'un sphincter musculaire pré-capillaire laisse prévoir que le flux sanguin capillaire est d'une certaine façon indépendant de la circulation artérielle alors qu'au contraire l'absence d'un tel sphincter à l'extrémité veinulaire explique que le capillaire soit fortement dépendant des modifications de la circulation veineuse.

III - Structure des capillaires sanguins

Nous ne retiendrons que les notions actuelles rendues plus précises par la microscopie électronique. Elles sont le fruit de travaux relativement récents (56 22) qui ont montré que le capillaire avait une paroi composée d'une assise externe continue ou non, de cellules et de fibres: la tunique adventice; et deux couches continues, la membrane basale anhiste et l'endothélium cellulaire. Une quatrième couche est constituée par le film endo-endothélial de fibrine, adjacent à l'endothélium et en contact direct avec le flux sanguin circulant.

Nous allons faire une courte étude de ces 3 couches:

1 - La tunique adventice

Mal définie, si ce n'est par sa structure conjonctive à fibres de réticuline, elle tend à se confondre avec les tissus environnants et au niveau du système nerveux, elle est formée en grande partie de cellules gliales. Elle n'est pas constante dans tous les tissus et en particulier, elle ferait défaut dans la peau.

2 - La membrane basale

Particulièrement intéressante car il a été mis en évidence que son altération est le *primum movens* des lésions micro-angiopathiques. En microscopie électronique, elle se présente comme une bande fibrillaire, tenue, duveteuse de 400 à 600 Å d'épaisseur au sein de laquelle on distingue:

- une lamina rara interne) sans structure définie
- une lamina diffuse externe) non opaque aux électrons.
- une lamina densa médiane opaque aux électrons et osmiophile. Elle est continue sous l'endothélium, très riche en mucopolysaccharides donnant en coupes histologiques une réaction P.A.S.+. Elle contient également des fibres de réticuline du collagène, de l'élastine, et de la fibrine.

3 - L'endothélium

Il s'agit d'une couche cellulaire dans laquelle les cellules endothéliales jouant le rôle principal sont en contact les unes les autres de façon plus ou moins intime, selon les capillaires envisagés et leur état physio-

logique. On les retrouve en effet soit juxtaposées, soit séparées par des perforations intra-cytoplasmiques de 200 à 400 Å, soit encore et c'est l'éventualité la plus fréquente, se chevauchant ou étant fortement unies par des ponts inter-cellulaires ou desmosomes. Son épaisseur est variable mais il s'agit toujours d'un mince film de $0,08\mu$ à $0,1\mu$.

La cellule endothéliale capillaire mérite une description succincte:

- la membrane limitante est constituée d'une couche lipidique située entre deux couches protidiques.
- du côté plasmatique, sa surface n'est pas lisse; elle présente en effet, des microvillosités en pseudopodes toujours en mouvement, ainsi que des dépressions infra-microscopiques de l'ordre de $0,02\mu$ qui sont en rapport direct avec les canalicules du réticulum endoplasmique.
- du côté basale, la cellule endothéliale présente de même des invaginations intra-cytoplasmiques en liaison avec celles de la face plasmatique par l'intermédiaire du réticulum.
- tous les organites cellulaires habituels sont présents dans le cytoplasme:
 - diplosomes
 - appareil de GOLGI
 - réticulum très développé avec nombreux ribosomes
 - quelques mitochondries
 - et surtout de très nombreuses vacuoles sphériques parfois ouvertes vers l'extérieur.

c'est-à-dire le sang. Leurs caractères morphologiques, leurs dispositions dans la cellule (au centre, contiguës à la paroi, ouvertes à la surface de la membrane cellulaire) ont permis de les assimiler à des vésicules de pinocytose. De telles constatations au niveau des cellules endothéliales ont un grand intérêt car elles constituent le support morphologique d'une des principales fonctions du capillaire; la perméabilité dont nous reparlerons plus loin.

- entre la basale et la couche endothéliale on décrit un passage étroit de 0,02 à 0,05 μ de large, peu dense: l'espace sous-endothélial.
- on trouve souvent dans un dédoublement de la basale une ou deux cellules en forme de croissant provenant semble-t-il, de cette basale. Elles sont très riches en organites, mitochondries, et corps de GOLGI, mais on n'y trouve pas de vésicules de pinocytose. Elles ont donc l'ultrastructure de cellules à fort pouvoir énergétique et respiratoire, mais non des cellules de transport. On ignore actuellement leur rôle exact, peut-être sont-elles responsables en partie de la libération de médiateurs chimiques tels que: la sérotonine, l'histamine, l'héparine, ce qui les rapprocherait des mastocytes; on les nomme les péricytes. Dans cet espace, on trouve également des éléments figurés du sang qui se sont infiltrés entre les cellules endothéliales: érythrocytes, leucocytes, plaquettes; ainsi que divers filaments présentant la périodicité 220 Å caractéristique de la fibrine.

4 - Le film endo-endothélial de fibrine.

Situé comme nous l'avons vu le long de la couche endothéliale, en contact direct avec les éléments figurés du sang et les protéines plasmatiques, il est continu et d'épaisseur sub-microscopique. Sa mise en évidence a été faite en utilisant une réaction immunologique comprenant des anticorps anti-fibrine marqués par la fluorescéine (21).

Elle peut se prolonger vers l'intérieur de la paroi capillaire autour et entre les cellules endothéliales et même parfois s'insérer dans l'espace sous-endothélial. C'est une zone en constant remaniement dont la permanence est entretenue par le jeu antagoniste d'une formation continue de fibrine et d'une fibrinolyse.

5 - Les plaquettes sanguines.

Sans entrer dans des descriptions hématologiques, soulignons que certains auteurs (56), ont souvent vu les plaquettes pénétrer dans les lacunes et pertuis inter-cellulaires et parfois même s'y désintégrer subissant la métamorphose visqueuse à l'intérieur même de la paroi vasculaire. Ceci est réalisé grâce à deux fonctions principales qu'elles possèdent l'adhésivité et l'agrégabilité.

En effet, les plaquettes adhèrent individuellement aux bords des cellules endothéliales ainsi qu'au niveau des fibres de fibrine (comme elles peuvent le faire expérimentalement in vitro). Elles peuvent aussi adhérer entre elles, s'agréger comme pour consolider une couche endothéliale par trop irrégulière.

Les plaquettes sont intimement liées au film endo-endothélial de fibrine, d'ailleurs en l'absence de fibrinogène, elles perdent toute

capacité d'adhérer à une paroi quelle qu'elle soit.

On peut en schématisant représenter le film endo-endothélial comme non pas seulement une couche de fibrine mais en fait un film endo-endothélial fibrino-plaquettaire tendu le long de la paroi capillaire et appliqué contre cette dernière par les plaquettes ainsi que par les prolongements fibrineux vers l'espace sous-endothélial.

Au terme de cet exposé, on conçoit que les capillaires sanguins représentent la partie la plus importante d'une unité anatomique et fonctionnelle comprise entre artères et veines. Sa structure est avant tout variable, influencée par l'état artériel et l'état veineux, mais aussi par les caractéristiques anatomiques et physiologiques des tissus qui l'entourent. Il n'est donc pas surprenant que cette structure puisse présenter des modifications par rapport au schéma général, modifications dues soit à la région du corps humain irrigué, soit à l'organe vascularisé.

La classification actuelle est la suivante. On distingue:

- des capillaires continus à endothélium haut ou bas avec ou sans péricyte.
- des capillaires fenestrés ou à pores dont certains mixtes
- des capillaires discontinus selon l'état de la membrane basale.

Les capillaires continus sont les plus fréquemment rencontrés, on les trouve en particulier au niveau de la peau
des muscles
du système nerveux central

du système nerveux périphérique
de l'endomètre

Les capillaires fenestrés semblent être l'apanage des vaisseaux qui irriguent les organes à échanges liquidiens importants.

- glandes endocrines
- reins
- intestins
- synoviales

Les capillaires discontinus siègent dans les organes jouent un rôle dans l'hématopoïèse:

- moëlle osseuse
- foie
- rate

Cette structure histologique des capillaires, doit leur permettre de remplir leurs fonctions physiologiques principales:

- la régulation de l'hémodynamique au niveau des organes.
- les échanges gazeux et liquidiens entre les divers tissus et le sang grâce à leur perméabilité.
- l'efficacité de l'hémostase par leur moyen de réaliser de véritables ligatures vivantes.
- le maintien dans le lit vasculaire des divers éléments consécuteurs du sang par leur propriété de résistance capillaire

Parmi ces diverses fonctions, la résistance capillaire fera l'objet d'une étude toute spéciale. Mais il n'est pas possible de passer sous silence les autres fonctions du capillaire qui seront brièvement rappelées auparavant.

B - Physiologie et physiopathologie du capillaire sanguin (10)

I - Hémodynamique et vasoplasticité du capillaire.

A - La vasoplasticité

Le lit capillaire est amorphe, sans contractibilité propre, c'est pourquoi l'on emploie le terme de vasoplasticité de préférence au terme de vasomotricité qui implique une commande motrice. La circulation dans le capillaire est sous la dépendance de trois facteurs:

- le tonus des cellules musculaires lisses des artérioles
- le tonus des cellules musculaires lisses des veinules
- celui des ponts artério-veineux de l'unité fonctionnelle.
- la perméabilité du sphincter pré-capillaire.

A l'état normal, la pression dans les capillaires demeure constante grâce à un équilibre entre les résistances artériolaires et veinulaires. La micro-circulation est par ailleurs tout à fait indépendante du tonus vasculaire général. Le flux sanguin capillaire peut être modifié de façon considérable sans changement de l'hémodynamique des gros vaisseaux et cela grâce à de nombreux médiateurs chimiques élaborés par les tissus environnants. Ces médiateurs, histamine, sérotonine, bradykinine, vasopressine, adrénaline et noradrénaline, n'agissent pas directement sur le capillaire mais sur tous les autres éléments de l'unité fonctionnelle: artériole, méta-artériole, sphincter pré-capillaire, anastomose

artério-veineuse, veinule et veine, et peut-être canal de SUCQUET.

B - Pression sanguine dans les capillaires

Le capillaire vrai peut fonctionner dans les deux sens, et selon qu'il fonctionne dans un sens ou l'autre, le régime de pression est différent.

Lors du flux, lorsque la pression artérielle est supérieure à la pression veineuse, le débit sanguin dans le capillaire est régulé par le sphincter pré-capillaire qui protège ainsi le capillaire d'une éventuelle surpression.

Lors du reflux, lorsque la pression veineuse croît et devient supérieure à 12 millimètres de mercure, le sang pénètre sans régulation dans le capillaire et le parcourt à contre courant en appliquant contre les parois de ce vaisseau une force de contrainte T. Cette force est d'autant mieux supportée que le calibre du vaisseau est d'autant plus étroite, donc le capillaire par sa structure propre est plus apte à la supporter que la veinule elle-même et a fortiori la veine.

Cette adaptation physiologique du capillaire aux variations de pression le protège dans la mesure où sa constitution propre et en particulier sa membrane basale est saine.

C - Progression du flux sanguin dans les capillaires.

L'étude de cette progression a fait de gros progrès grâce à la rhéologie dont les lois ont pu être appliquées dans ce domaine malgré l'échelle microscopique (22).

La colonne sanguine en progression n'a pas une constitution uniforme, en effet, les élé-

ments figurés se trouvent concentrés à la partie centrale de la veine circulante où ils sont soumis aux plus grandes forces présentes. La périphérie de la veine circulante est formée essentiellement de plasma qui y circule d'autant moins vite qu'il est plus proche de la paroi. Ceci explique qu'il peut se produire des réactions en particulier de coagulation et fibrinolyse entre les constituants pariétaux et les facteurs plasmatiques sans que pour autant le courant sanguin les perturbe, bien au contraire. C'est ainsi que la formation du revêtement endo-endothélial de fibrine et son renouvellement permanent par des phénomènes fibrinolytiques sont favorisés. Ces réactions sont encore facilitées par l'existence d'un mouvement tourbillonnant de la colonne et par la margination des plaquettes.

Donc en conclusion, la façon dont progresse le flux sanguin au niveau du capillaire prend également une place importante dans le maintien de l'intégrité de la paroi capillaire.

II - La perméabilité capillaire.

Cette étude sera brève car ce phénomène est connu de tous, donc après une courte étude sur les échanges variés qui s'effectuent au niveau du capillaire, nous verrons que ceux-ci ne sont pas forcément liés avec l'apparition d'une fragilité capillaire.

1 - La paroi capillaire est une membrane semi-perméable située entre deux milieux, le liquide plasmatique et le liquide interstitiel. Les échanges sont réglés par un équilibre se créant entre la pression oncotique des protéines qui tend à maintenir les liquides à l'intérieur des capillaires, et la pression hydrostatique qui tend à les chasser du capillaire. Ces échanges s'effectuent selon la clas-

sique loi de STARLING. La membrane joue donc un rôle de filtre grâce à l'existence de pores permettant le passage de molécules assez volumineuses.

2 - La paroi capillaire est par ailleurs une membrane qui possède une vie propre et qui sait sélectionner ces passagers. La traversée se fait essentiellement par deux mécanismes :

- tout d'abord existe un phénomène de diffusion. Cette diffusion peut se faire soit de façon sélective, phénomène essentiellement sous la dépendance de la constitution propre de la membrane; soit de façon facilitée et ce phénomène est sous la dépendance des gradients de pression et de concentration.
- puis il existe un mécanisme de transport actif, dû à l'activité cellulaire elle-même qui nécessite de l'énergie fournie par l'A.T.P. et peut donc se faire à contre pression ou à contre concentration.
- enfin, à côté de ces phénomènes, l'on rencontre une activité biologique propre à la cellule et facilitée par les organites qu'elle contient: la pinocytose. Nous avons déjà décrit les aspects que revêtent les vésicules de pinocytose lors de l'étude cytologique de l'endothélium capillaire. Cette activité se fait dans les deux sens au travers de la paroi capillaire et contribue donc pour une large part aux échanges entre le sang et le tissu et vice et versa, ceci pour des molécules particulièrement volumineuses.

3 - Notion sur la régulation de la perméabilité capillaire.

Il semble, compte tenu des notions précédemment exposées que cette régulation ne puisse être réalisée que par des variations du flux sanguin, ou de la structure histologique de la paroi. La première est sous la dépendance des variations de la pression artérielle et surtout veineuse et par ailleurs, elle est fortement influencée par divers médiateurs chimiques.

Ce sont ces médiateurs chimiques qui ont dans ce domaine une action prédominante:

- l'histamine, la sérotonine et la bradykinine, en augmentant le flux sanguin contribuent à l'accroissement de la perméabilité capillaire.
- la vasopressine, l'adrénaline, la noradrénaline, et le DOPA, en diminuant la pression sanguine, font baisser la perméabilité.

Certains éléments figurés du sang semblent également jouer un rôle important dans cette régulation et cette notion est relativement récente. Ainsi les plaquettes favorisent la perméabilité par libération de sérotonine et d'histamine. Cette même action est favorisée par les polynucléaires qui libèrent de prétendues "leucotoxines" qui lysent les mastocytes lesquels libèrent à leur tour de l'histamine.

La structure histologique de la paroi intervient dans la régulation de la perméabilité capillaire grâce essentiellement à deux couches cellulaires, la basale et l'endothélium.

- la basale joue un double rôle. Elle peut parfois se gonfler et lors de ce gonflement, on note une augmentation importante

de sa capacité de filtration qui accroît la perméabilité capillaire. Ailleurs, elle peut être discontinue et cette discontinuité augmentée également la perméabilité capillaire et joue un rôle dans sa régulation car elle peut n'être que transitoire.

- la couche endothéliale a une structure variable et c'est cette variabilité de structure qui conditionne des modifications de la perméabilité capillaire. Ainsi, les capillaires fenestrés rencontrés surtout dans le rein et les glandes endocrines possèdent des perforations cytoplasmiques qui peuvent atteindre 200 Å à 1500 Å, cette structure favorise donc une augmentation de la perméabilité capillaire.

La couche endothéliale subit également l'action de l'histamine et de la sérotonine lesquelles stimulent d'une part le mécanisme de transport actif, et par ailleurs elles modifient la disposition des cellules de sorte qu'elles ne sont plus jointives. A ce niveau intervient également la hyaluronidase qui dissocie en partie l'endothélium ainsi que la basale mais d'une façon moins importante, par dépolymérisation de l'acide hyaluronique. L'ensemble de ces actions provoque une augmentation de la perméabilité capillaire.

- au niveau du film endo-endothélial de fibrine, la fibrinolyse locale joue un rôle important, semble-t-il, dans la régulation de la perméabilité capillaire. Mais à ce niveau, les mécanismes restent encore obscurs.

III - La résistance capillaire

1 - Définition:

La résistance capillaire est la propriété de la paroi des capillaires de s'opposer aux

forces de rupture qui s'exercent sur elle. Sa conséquence en est le maintien de tous les éléments constitutifs du sang dans le lit vasculaire.

2 - Généralités:

La résistance capillaire est donc l'un des éléments principaux de l'hémostase, celle-ci étant la fonction de l'organisme qui consiste à maintenir le sang en équilibre dans son état physiologique liquide lors de la circulation. Par extension, c'est également le phénomène de lutte contre toutes spoliations sanguines hémorragiques. L'hémostase comprend 3 temps:

- le temps pariétal vasculaire
- le temps de coagulation
- le temps de fibrinolyse

Le temps pariétal de l'hémostase se déroule principalement au niveau des capillaires et nécessite l'intégrité anatomique et physiologique de ces derniers; c'est la notion de sûreté structurale qui exprime quantitativement la chance qu'a la paroi capillaire de résister à la rupture.

La défaillance de la résistance capillaire dite fragilité capillaire se traduit par l'extravasation du sang dans les tissus. Suivant l'importance de cette hémorragie intra-tissulaire, on distingue divers aspects de purpura: pétéchiés particulièrement étudiées ici, ecchymoses, vibices, hématomes.

3 - Phénomènes mécaniques du temps pariétal de l'hémostase.

L'appareil capillaire tel que nous l'avons décrit contribue puissamment à lutter contre l'hémorragie. Prenons l'exemple d'une plaie veineuse si souvent rencontrée et occasion-

nant une déperdition sanguine.

Dans un premier temps, se produit une vasoconstriction tout d'abord par voie réflexe puis par voie humorale grâce à une décharge de sérotonine. Cette vasoconstriction provoque une hyperpression veineuse puis **veinulaire** créant ainsi un reflux de sang dans les capillaires vrais. Ceux-ci alors se dilatent passivement d'autant plus que le sphincter pré-capillaire empêche tout retour du sang vers l'artère.

De proche en proche, donc de capillaires en capillaires, il se crée ainsi un véritable barrage à l'hémorragie, le **sang** artériel afférant étant contenu par l'état de réplétion des capillaires. Ce garrot physiologique ainsi créé ne peut être efficace que si la résistance des capillaires est normale, c'est-à-dire si ceux-ci peuvent faire face aux nouvelles conditions hémodynamiques: tout dépend donc de l'intégrité de leur paroi et de la solidité du sphincter pré-capillaire.

De plus, cette stase capillaire et veineuse est indispensable au déroulement de la coagulation, car elle favorise la margination des plaquettes, comme elle renforce la concentration plasmatique des divers facteurs de coagulation.

4 - Conditions nécessaires pour que le mécanisme du temps pariétal de l'hémostase soit efficace.

Cette efficacité impose une paroi capillaire résistante, c'est-à-dire à structure **normale** comportant donc une adventice, une basale, une couche endo-endothéliale, et un film de fibrine endo-endothéliale ne présentant aucune altération.

Des études récentes ont montré que l'intégrité de la couche initiale endo-endothéliale jouait un rôle particulièrement important dans l'efficacité du phénomène. Ce sont surtout ses altérations ainsi que celles de la basale qui seront particulièrement étudiées au chapitre de la pathologie, car elles sont à l'origine dans la plupart des cas des altérations de la résistance capillaire.

Enfin, l'efficacité du mécanisme impose que les différents facteurs plasmatiques de la coagulation soient eux-mêmes efficaces, donc présents dans des proportions normales. Car s'il est aisé d'un point de vue didactique de séparer les trois temps de l'hémostase, ils sont en fait très intriqués les uns les autres, et les facteurs plasmatiques interviennent eux-mêmes dans l'intégrité de la paroi capillaire en agissant à la fois au niveau du film endo-endothélial de fibrine, et sur la coagulation proprement dite.

5 - Régulation de la résistance capillaire

Ces notions récemment acquises sont importantes dans la mesure où elles ont permis d'écarter de l'étude des malades dont certains semblaient présenter des perturbations qui risquaient de modifier cette régulation donc de fausser les conclusions et la valeur du test. (42), (43) (44), (45).

Cette régulation demeure encore très mal connue et les notions que nous possédons à l'heure actuelle ne sont que les premiers éléments d'un vaste ensemble d'études qui n'en est qu'à ses débuts.

Les auteurs ont étudié en particulier les variations de la résistance capillaire lors du stress qui peut être :

- une émotion
- un traumatisme
- un exercice musculaire
- ou une exposition au froid

On distingue 4 phases dans cette variation:

- dans un premier temps, la résistance capillaire augmente lentement
- en second lieu, cette augmentation arrive à un seuil maximum.
- puis se produit alors "la crise capillaire" caractérisée par un effondrement de la résistance capillaire.
- enfin, en dernier lieu, la résistance capillaire redevient normale.

Ce cycle presque stéréotypé a évoqué la possibilité de l'existence d'une régulation hormonale de la résistance capillaire.

Des études expérimentales menées dans ce but ont apporté certaines notions intéressantes:

a - la phase d'augmentation de la résistance capillaire est reproduite par l'injection d'ACTH ou de Cortisone ainsi que par celle de Vasopressine post-hypophysaire.

Par contre, la phase de fragilité capillaire est reproduite par l'injection d'hormone somatotrope.

Ces constatations tendent à prouver que la résistance capillaire est bien réglée en dehors des mécanismes locaux par le système pituitaire adrénalino-cortical. Il a été constaté chez l'animal (34) surrénalectomisé, un effondrement de la résistance capillaire qui

peut revenir à la normale par l'injection de Cortisone. L'administration d'adrénaline est également suivie d'un renforcement de la résistance capillaire.

b - La thyroïde paraît également intervenir dans cette régulation; en effet, l'animal thyroïdectomisé présente un accroissement très important de sa résistance capillaire. Par ailleurs, l'injection de Thyroxine chez l'animal normal abaisse nettement sa résistance capillaire.

c - Une autre hormone, enfin, l'Insuline, provoque lorsqu'elle est injectée à un animal normal, une augmentation de la résistance capillaire qui parvient à un maximum en 6 heures et qui retourne à la normale environ 48 heures plus tard. Sans qu'il soit besoin d'insister davantage, cette notion est particulièrement intéressante dans le cadre de cette étude.

d - De ces expériences, on est autorisé à envisager à un niveau général que la régulation de la résistance capillaire résulte des actions combinées ou antagonistes de l'hormone somatotrope et de la thyroxine d'une part: de l'ACTH, de la vasopressine, de l'adrénaline et de la cortisone d'autre part. Pourtant, il semble exister entre ces hormones des modes d'action fort différents : ainsi la STH et la cortisone ont une action lente mais prolongée, tandis que la thyroxine, la vasopressine et l'adrénaline sont d'action rapide mais courte.

e - Enfin, il a été montré que la vitamine C paraît avoir un rôle de renforcement de l'action des hormones produisant des modifications de la résistance capillaire, et ce dans les deux sens.

D'autres facteurs influençant la résistance capillaire doivent être mentionnés:

- la plasmine et les activateurs de la fibrinolyse augmentent la fragilité capillaire, cette constatation permet de penser que c'est ici la couche endo-endothéliale de fibrine qui joue un rôle.
- les facteurs psychologiques interviennent également. Ainsi, la tension psychique provoque une augmentation de la résistance capillaire qui retourne à la normale lors de la relaxation pendant laquelle elle peut même baisser. Cet effet semble être la constatation de la régulation hormonale.

C - Mise en évidence de la fragilité capillaire (10), (43).

A côté des moyens techniques très perfectionnés que nous possédons pour l'étude histologique du capillaire, les moyens dont nous disposons pour la mise en évidence de l'altération de la résistance capillaire sont assez empiriques, indépendamment de certains tests d'observations dynamiques récents que nous avons déjà mentionnés et dont nous reparlerons brièvement, car ils ne se prêtent pas à un examen extemporané chez les malades.

Il existe trois catégories de méthodes:

- les tests hémodynamiques de pratique courante
- les tests anatomiques plus rarement utilisés
- un test biologique difficilement réalisable.

1 - les tests hémodynamiques

Ils ont pour but de sensibiliser par une variation de pression positive ou négative le capillaire altéré et de provoquer à son niveau une micro-hémorragie ou pétéchie.

Il en existe deux types:

- les méthodes dites par compression
- les méthodes dites par dépression
- a - les méthodes par compression.

Elles consistent à provoquer une gêne à la

circulation de retour, donc à augmenter la stagnation sanguine au niveau du capillaire, stagnation pré-existante comme nous l'avons vu, mais dont l'augmentation va provoquer la rupture et la micro-hémorragie.

- La technique la plus empirique est celle du lacet, simple mais peu précise. Découverte par AUSPITZ en 1874, cette méthode a conduit à la découverte du phénomène de RUMPEL-LEEDE dans la scarlatine.

La technique consiste à créer une congestion veineuse du bras à l'aide d'un garot pour faire apparaître en cas de fragilité capillaire des pétéchiés. Le nombre de pétéchiés apparaissant sur une surface donnée pendant un laps de temps déterminé indique le degré de la résistance capillaire.

En fait, les critères de surface à observer le nombre de pétéchiés, l'intensité et la durée de la compression sont très variables avec les auteurs. De plus, il faut s'assurer que seule la circulation veineuse est interrompue.

- la méthode de ROSKIN, dite du brassard pallie à cet inconvénient. La pression à laquelle le brassard doit être gonflé est la suivante:

$$P = \frac{P. \text{ systolique} + P. \text{ diastolique}}{2}$$

On le gonfle donc à la moitié de la somme des pressions minimale et maximale. La circulation artérielle est ainsi maintenue et la circulation veineuse pratiquement stoppée. L'appareil est maintenu pendant 10 minutes.

Selon le nombre, la taille et la confluence

des pétéchies apparues au pli du coude et sur l'avant bras (le brassard étant placé au bras) lorsque l'on a relâché la pression, l'épreuve est notée négative ou positive +; ++, +++. Chez les sujets normaux, on n'observe pas de purpura, le signe du lacet est dit négatif.

- Diverses adaptations ont été pratiquées; elles n'apportent pas d'éléments très importants. Citons pour mémoire les méthodes de FRUGONI et RUMPEL-LEEDE.

Ces différentes techniques ont en commun un manque de standardisation des différents critères et particulièrement:

- du temps de pression exercée
- du lieu où l'on étudie les pétéchies
- de la surface sur laquelle on doit numérer les éléments micro-hémorragiques

Ces critères varient selon les auteurs, et même en prenant des critères fixes, les résultats restent très fortement influencés par l'examineur.

C'est pour ces raisons que l'on préfère utiliser le deuxième type de méthodes.

b - les méthodes par dépression (applications de la méthode de BORDELY, HECHT et ROE-CHELEIN (1953)).

Dans cette série de méthodes, on crée une dépression sur le versant externe de la membrane capillaire alors que celle-ci reste soumise sur son versant interne à une pression sanguine hydrostatique non modifiée, d'où l'expression américaine de "méthode de succion".

L'appareillage utilisé est simple. On peut

utiliser en France deux appareils de présentation différente:

- le capillarodynamomètre selon LAVOLLAY
- l'angiostérômètre de PARROT.

Tous deux possèdent une petite ventouse que l'on applique sur le tégument (région sous-claviculaire, face antérieure de l'avant bras) et qui est reliée à un manomètre à dépression réglable. La ventouse est appliquée à la dépression désirée de moins 40 centimètres de mercure à moins 15, pendant une minute. Notons d'un point de vue pratique que l'angiostérômètre de PARROT, bien que plus cher est d'un maniement beaucoup plus facile. Il est en outre beaucoup plus résistant et muni d'une loupe permettant une lecture plus facile ainsi que l'appréciation de la vitesse d'apparition des pétéchies.

La technique est la suivante:

On établit une dépression de moins de 40 centimètres de mercure pendant une minute comme nous l'avons dit. Que ce premier test soit négatif ou positif, il est recommandé une nouvelle fois à côté, aux dépressions suivantes, moins 30, puis moins 20 centimètres de mercure.

Les résultats sont exprimés de la façon suivante:

Pour chaque dépression, le barème suivant est appliqué:

- moins de 3 pétéchies = 0
- entre 3 et 5 pétéchies = +
- entre 5 et 10 pétéchies = ++
- plus de 10 pétéchies = +++
- ecchymose = ++++

Afin d'exprimer par un seul chiffre la fra-

gilité vasculaire mesurée aux 3 dépressions, et pour éviter une erreur d'interprétation lorsque paradoxalement la fragilité est moins accusée aux fortes dépressions (arrêt de la circulation superficielle par pression cutanée sur les bords de la ventouse), il convient d'établir un indice de fragilité vasculaire (I.F.V.) calculé en multipliant le nombre de croix notées pour chaque dépression par un coefficient et en totalisant les résultats partiels:

- 40 cm Hg	coefficient	5
- 30 cm Hg	"	10
- 20 cm Hg	"	15

L'indice le plus élevé correspondant à une fragilité maximum est ainsi de 120. La résistance vasculaire est considérée comme normale lorsque l'indice est nul ou compris entre 0 et 10. Cette notation permet en outre de tenir compte non seulement du degré de résistance de certains capillaires, mais également du nombre de vaisseaux fragilisés.

Comme on peut le voir, cette codification est complexe et nous expliquerons notre façon personnelle de comptage que nous avons pu établir en gardant des résultats significatifs.

Les avantages de cette technique sur les précédentes sont certains, nous les énumérons succinctement:

a - la méthode est d'un confort certain pour le malade alors que celle du brassard est très désagréable.

b- elle peut être répétée autant de fois que l'on souhaite.

c - la standardisation est stricte.

d - cette méthode permet l'appréciation d'une augmentation éventuelle de la résistance capillaire, et ce d'une façon mesurable.

Les résultats de mesure de la résistance capillaire obtenus par les méthodes de compression et de dépression sont généralement superposables. C'est la notion qui découle d'une étude statistique faite en 1962 sur 132 sujets (43).

Cette superposition étant due comme le montre l'auteur au fait que la dépression pratiquée réalise en fait une hyperpression interne.

II - Les tests anatomiques.

Difficilement réalisables au point de vue pratique, ils sont donc peu utilisés comme examen de pratique courante. Particulièrement intéressants pour l'étude des mécanismes qui préside aux modifications de la résistance capillaire, d'un point de vue dynamique, ils n'ont donc pas d'intérêt actuel pour l'exploration clinique de la fragilité capillaire (22).

a - la capillaroscopie

Elle utilise un appareil optique avec lumière réfléchie et grossissement de l'image au moyen d'une loupe. Elle permet de déceler certaines altérations morphologiques microscopiques. Cette technique est utilisée en particulier pour le diagnostic de la maladie de RENDU-OSLER ainsi que pour l'affection de SCHAMBERG.

b - la biopsie tissulaire

Elle peut rendre de grands services, et met en évidence les éventuelles lésions anatomo-pathologiques des parois capillaires.

III - Un test biologique (33)

Le test de la cléarance cutanée avec de la risah.

Il consiste à administrer par voie sous-cutanée une solution de risah contenant une radio-activité de 2 μ curies.

On pratique ensuite des mesures d'absorption pendant 180 minutes à des intervalles de 30 minutes.

Chez les individus normaux, 30 % environ, de la risah administrée est absorbée au cours des trois premières heures. En cas de perturbations de la résistance capillaire, il se produit un retard de l'absorption qui, au cours des trois premières heures, ne dépasse pas 10 à 15 % de la risah administrée.

Cette méthode dite test à la risah, simple, peut être perfectionnée par l'adjonction d'angiotensine administrée conjointement à la risah. Ceci permet grâce au retard de diffusion un étalement de la mesure de l'absorption dans le temps.

Quoiqu'il en soit, cette méthode bien que très précise est de pratique difficile et nécessite un appareillage important et coûteux.

Ainsi, les méthodes d'exploration dont dispose le biologiste ou le clinicien sont peu nombreuses pourtant il semble qu'elles soient satisfaisantes si l'on emploie conjointement:

- un test par dépression éventuellement

complété à titre de contre-épreuve par un test compressif.

Théoriquement, il serait souhaitable d'y adjoindre une mesure du temps de saignement. En fait chez les diabétiques, ce temps de saignement est dans la grande majorité des cas, normal, en raison d'une hypercoagulabilité caractéristique de la maladie. Cette étude complémentaire n'a donc dans ce domaine qu'un intérêt restreint (60), (75).

III - Matériel et méthode d'étude

A - Présentation des malades

L'étude a porté sur un lot de 120 diabétiques n'ayant subi aucune sélection, en ce qui concerne leur âge, leur type de diabète, son ancienneté, sa gravité.

La mesure de la résistance capillaire a été faite chez eux lors d'une hospitalisation motivée par la nécessité de rééquilibrer leur diabète. Dans tous les cas, la mesure a été faite après le retour à un équilibre satisfaisant depuis au moins 5 jours.

Un certain nombre de malades souffrants en plus de leur diabète d'affections pouvant par elles-mêmes abaisser la résistance capillaire ont été écartés. Ces affections seront envisagées plus loin.

Les malades ont été considérés en équilibre satisfaisant lorsque la glycémie ne dépassait pas 1,50 g, lorsqu'ils ne présentaient pas d'acétonurie et lorsque leur glycosurie des 24 heures n'était pas trop élevée.

B - Lot de sujets normaux pris comme témoins.

Cette étude a été faite sur 70 personnes. Elle a permis de montrer que 25 % d'entre elles avaient une résistance capillaire abaissée.

C - Technique pratique de mesure de la résistance capillaire.

Les méthodes habituellement utilisées ont été exposées précédemment. Celle employée

dans l'étude se place entre ces différentes techniques et elle semble bénéficier des avantages pratiques de chacune tout en gardant une valeur de mesure aussi fidèle.

Nos instruments de mesure ont été pour tous les malades d'une part l'angiostériomètre de PARROT, d'autre part une loupe d'observation de 5 dioptries munie d'un éclairage latéral.

1 - Le lieu de la mesure (18), (34).

Elle a été faite à la partie supérieure de la face antérieure de l'avant bras, exactement dans le tiers supérieur de cette face à 2,5 cm sous le pli du coude.

2 - Précautions prises avant toute lecture:

En ce qui concerne le matériel, quelques précautions indispensables sont à prendre avant chaque mesure. En effet, il faut s'assurer dans un premier temps, d'une part de l'étanchéité de l'appareil, d'autre part de sa bonne mise au zéro. Enfin, il faut vérifier la propreté de la loupe ainsi que le bon fonctionnement de son dispositif d'éclairage.

On choisit de préférence, l'avant bras gauche du malade, car il a été montré que la résistance capillaire est physiologiquement plus élevée au bras droit, cette précaution facilite donc la lecture par le plus petit nombre de pétéchies à compter (34).

L'avant bras est soigneusement examiné avant la lecture. Toute anomalie locale pouvant simuler une pétéchie doit être marquée d'un point à l'encre afin de la repérer au mieux lors de la lecture.

La ventouse doit être déposée à un endroit dépourvue de veine sous-cutanée volumineuse,

car on constate que placée à un tel endroit, même chez un sujet normal la dépression peut déterminer l'apparition d'un véritable petit hématome.

La région choisie doit être dépourvue de pilosité, et à cet égard il est bien rare de ne pas trouver même chez l'homme le plus velu une place spontanément dépourvue de poils à cet endroit. En aucun cas, la mesure ne doit être faite sur une région préalablement rasée étant donné l'irritation provoquée par le rasage.

Il faut bien entendu que la région choisie soit dépourvue de lésions superficielles ou d'hématomes si fréquents au pli du coude chez les diabétiques hospitalisés en raison des ponctions veineuses répétées. Lorsque la peau paraissait saine et propre, il n'a jamais été fait de nettoyage préalable de la région, et lorsqu'il a dû être fait, ce fut toujours avec de l'eau et du savon.

Il fut dans ces cas suivi d'un séchage doux après lequel un délai de 10 minutes a toujours été respecté avant de faire la mesure.

3 - Pression appliquée (10)

La dépression utilisée a été de - 35 cm de mercure. Cette dépression fut maintenue pendant une minute. Nous avons pratiqué ensuite une seconde mesure à -30 cm de mercure sachant que paradoxalement parfois, la résistance capillaire était plus élevée à une pression plus haute, étant donné l'interruption de la circulation locale par l'intensité du phénomène de la succion. Enfin, nous avons vérifié les résultats lors d'une troisième mesure à -40 cm de mercure dans certains cas apparemment aberrants.

4 - Lecture des résultats

Après l'application de la ventouse nous comptons le nombre de pétéchiies ne faisant pas rentrer dans notre décompte les pétéchiies se trouvant à la périphérie car à cet endroit se produit une contusion due à la force d'application de la ventouse se trouvent même très souvent chez les sujets normaux (68).

Cette lecture s'effectuait une fois que la peau avait repris sa coloration normale, en s'aidant à chaque fois d'un dispositif lumineux particulièrement précieux lorsque la mesure était effectuée dans une ambiance lumineuse réduite. Chaque lecture a été faite deux fois après la mesure et nous avons fait la moyenne des deux. Enfin, la lecture comme la mesure a toujours été faite par la même personne, ce qui a permis d'écarter toute erreur d'interprétation personnelle.

5 - Exposé des résultats

Les résultats furent exprimés en nombre de pétéchiies.

6 - Méthodes d'étude de chaque malade et exploitation des résultats.

Chaque malade a fait l'objet d'une enquête clinique et biologique approfondies afin d'apprécier l'état de son diabète et ses éventuelles lésions dégénératives.

Ainsi, la néphropathie fut affirmée sur l'existence d'une protéinurie ou sur l'existence de perturbations des cléarances rénales

La neuropathie fut affirmée dès la constatation d'un seul de ses signes habituels, qui ne furent dépistés que par la clinique. La rétinopathie fut affirmée dès la constatation

d'un micro-anévrisme à l'examen du fond d'oeil

Enfin, le malade a été reconnu porteur d'umacro-angiopathie lorsqu'il souffrait de claudication ou bien lorsque ses artères fémorales présentaient des calcifications opaques aux rayons X. Dans ce même cadre, nous avons fait entrer tous les malades souffrant d'une insuffisance coronarienne évidente.

Ces renseignements furent codifiés sur une fiche personnelle à chaque malade sur laquelle furent également notés, le type du diabète son âge, celui du malade, son sexe et sa résistance capillaire.

Ces fiches furent ensuite mécanographiées afin de pouvoir passer sur ordinateur. Celui-ci a répondu avec précision aux différents problèmes qui semblaient intéressants.

IV. RESULTATS

A. Nombre de malades trouvés porteurs d'une baisse de la résistance capillaire. Relations trouvées entre la résistance capillaire et l'âge du malade, l'âge du diabète, le nombre de détermination de l'angiopathie et celui de la microangiopathie.

Sur les 120 malades examinés, 55 présentent une baisse de la résistance capillaire soit 45,8 %. Parmi ceux-ci l'on comptait 33 femmes et 22 hommes. Dans le groupe des 58 diabétiques insulino dépendants 35 avaient une résistance capillaire basse soit environ deux malades sur trois (60,34 %). Par contre dans le groupe des diabétiques non insulino dépendants, le rapport était de 1/3 (62 malades dont 20 à résistance capillaire abaissée, 32, 258). (T 9).

Le nombre de malades à résistance capillaire abaissée est donc proportionnellement plus grand dans le groupe des diabétiques insulino dépendants que dans celui des non-insulino dépendants. Ceci n'est pas le fait du hasard, car cette relation est en effet significative. (T_2 , T_3).

Cette même étude montre que la résistance capillaire est significativement plus basse chez le diabétique insulino dépendant que chez le diabétique non-insulino dépendant, même s'ils sont porteurs des lésions dégénératives

identiques (T 1 - T 2)

Dans les relations qui vont être maintenant exposées on apprécie la résistance capillaire par sa normalité ou non, la limite supérieure de la normale étant de trois pétéchiies. les déterminations de l'angiopathie sont les suivantes :

- la neuropathie
- la néphropathie
- la rétinopathie
- la macro-angiopathie

chacune d'elle est affectée du coefficient 1, et pour chaque malade l'importance de l'angiopathie est appréciée en faisant la somme des coefficients. Les déterminations de la micro-angiopathie excluent la macro-angiopathie.

1) Relation. Résistance capillaire. Age du malade.

chez les diabétiques étudiés il n'y a pas de liaison significative entre l'altération de la résistance capillaire et l'âge du malade, ceci est vrai pour l'ensemble des malades et pour chacun des deux sous groupes (T 4).

2) Relation : Résistance capillaire. Age du diabétique (T 4)

Plus le diabète est ancien plus il risque d'être associé à une résistance capillaire basse et ceci quel que soit le type du diabète.

3) Relation : Résistance capillaire et nombre de déterminations de l'angiopathie (T 4)

En considérant l'ensemble des manifestations

angiopathiques on trouve que, pour l'ensemble du groupe et pour le sous groupe des diabétiques insulino-dépendants, plus le nombre de manifestations angiopathiques est grand chez un même malade plus il risque d'avoir une résistance capillaire basse. Ceci n'est pas vérifié chez les diabétiques non-insulino-dépendants.

En tenant compte que des manifestations de micro-angiopathie, les résultats sont sensiblement les mêmes, si ce n'est que la signification est statistiquement renforcée dans le groupe des diabétiques insulino-dépendants.

Ceci permet de dire que la constatation d'une résistance capillaire basse chez un diabétique insulino-dépendant permet de supposer avec un pourcentage d'erreur faible qu'il est porteur de lésions dégénératives de microangiopathie. Le tableau suivant et son interprétation donne une idée numériquement plus précise de ces faits : (T 8).

1. Chez les diabétiques insulino-dépendants

Un malade ayant une résistance capillaire basse a une chance sur 4 d'être indemne de toute complication dégénérative. Si un de ces malades est atteint de lésions microangiopathiques, une fois ou deux elles sont bifocales donc sévères.

Un malade souffrant du même type de diabète mais ayant une résistance capillaire normale a une chance sur deux d'être indemne de lésions de micro-angiopathie, s'il n'a pas cette chance une fois sur cinq, il sera atteint d'une microangiopathie bifocale.

Donc chez le diabétique insulino-dépendant la baisse de la résistance capillaire est un

indice valable de la diffusion de la micro-angiopathie et de sa diffusion.

2. Chez les DNID (diabétiques non insulino-dépendants)

Le malade atteint d'une baisse de la résistance capillaire se trouve dans une situation identique à celle du diabétique insulino-dépendant à résistance capillaire pathologique c'est à dire qu'il a 1 chance sur 4 d'être indemne. S'il ne l'est pas par contre, il a une chance sur deux d'avoir une microangiopathie monofocale.

Si la résistance capillaire est normale le malade a une chance sur trois d'être indemne de toute complications et s'il ne reste pas indemne il a une chance sur trois d'avoir une microangiopathie monofocale.

Donc la mesure de la résistance capillaire chez les diabétiques non insulino dépendant reste un bon examen de dépistage mais sa précision est moins grande que dans le groupe des diabétiques insulino dépendants.

B. Relations entre l'altération de la résistance capillaire et les lésions dégénératives.

I. Relations entre la rétinopathie et la baisse de la résistance capillaire (T 7)

a) globalement. On constate que 48 malades sont atteints d'une rétinopathie parmi ceux-ci 29 ont également une résistance capillaire abaissée soit 60,4 %. Cette association se rencontre donc fréquemment et ceci n'est

pas le fait du hasard car l'association est significative (T 1)

b) Chez les diabétiques insulino-dépendants.

1. Fréquence des rétinopathies

Parmi les 58 diabétiques insulino-dépendants, 29 sont atteints d'une rétinopathie soit 50 %. L'étude statistique met en évidence que cette association entre rétinopathie et diabète insulino-dépendant est significative (T 2).

2. Fréquence des rétinopathies associées à une baisse de la résistance capillaire.

22 des diabétiques insulino-dépendants ont à la fois une rétinopathie et une résistance capillaire basse. Donc chez les diabétiques insulino dépendants 75,8 % des sujets atteints d'une rétinopathie ont également une résistance capillaire basse. On a montré (T 2) que la résistance capillaire est plus abaissée chez le diabétique insulino dépendant atteint d'une rétinopathie que chez un diabétique non insulino-dépendant présentant la même atteinte oculaire.

3. Fréquence des rétinopathies associées à une résistance capillaire normale.

Seulement 7 diabétiques insulino-dépendants souffrent d'une rétinopathie sans baisse de la résistance capillaire soit 24,2 % des rétinopathies dans le groupe des diabétiques insulino-dépendants.

4. Fréquence des diabétiques insulino-dépendants présentant une résistance capillaire pathologique non associée à une rétinopathie.

Cette association se rencontre chez 13 diabétiques, ce qui représente 22,4 % des

diabétiques insulino-dépendants.

c) Chez les diabétiques non-insulino-dépendants

1. Fréquence des rétinopathies.

Sur les 62 diabétiques non insulino-dépendants, 19 sont atteints d'une rétinopathie soit 30,64 %. La proportion est ici trop faible pour que l'association soit significative.

2. Fréquence des rétinopathies associées à une baisse de la résistance capillaire.

Seulement 7 diabétiques de ce groupe présentent cette association soit 36,84 % des sujets atteints d'une rétinopathie.

3. Fréquence des rétinopathies associées à une résistance capillaire normale.

12 diabétiques non insulino-dépendants rentrent dans ce cadre, soit 63,16 % des sujets porteurs d'une rétinopathie.

4. Fréquence des diabétiques non insulino-dépendants présentant une résistance capillaire pathologique sans rétinopathie.

13 malades répondent à ce critère, soit 20,9 % de l'ensemble du groupe des diabétiques non insulino-dépendants.

d) Conclusion.

L'étude comparative entre les deux types de diabète montre donc que la rétinopathie est plus fréquente dans le diabète insulino-dépendant et dans ce groupe elle est significativement liée à l'existence d'une résistance capillaire basse. En effet dans ce groupe de malade les 2/3 ont une résistance capillaire basse et parmi ceux ci 2 malades sur 3 sont atteints d'une rétinopathie.

II. Relations entre la néphropathie diabétique et la résistance capillaire. T₆.

a) Chez les diabétiques insulino-dépendants.

1. Fréquence de la néphropathie.
17 diabétiques insulino-dépendants sont atteints d'une néphropathie soit 29,31 %.
2. Fréquence des néphropathies associées à une baisse de la résistance capillaire.
14 diabétiques de ce groupe souffrant d'une rétinopathie ont également une résistance capillaire basse, soit 82,34 % des diabétiques insulino-dépendants. La liaison est significativement valable T₂.
3. Fréquence des néphropathies associées à une résistance capillaire normale.
3 diabétiques insulino-dépendants entrent dans ce cadre soit 17,66 %.
4. Fréquence des diabétiques insulino-dépendants présentant une résistance capillaire basse sans néphropathie.
21 diabétiques insulino-dépendants présentent une résistance capillaire basse, sans atteinte rénale soit 36,2 %.

b) Chez les diabétiques non insulino-dépendants.

1. Fréquence de la néphropathie.
22 diabétiques non-insulino-dépendants ont une néphropathie soit 35,38 %.
2. Fréquence des néphropathies associées à une baisse de la résistance capillaire.
6 diabétiques non insulino-dépendants ayant une atteinte rénale ont également une altération de la résistance capillaire soit

27,7 % des sujets de ce groupe ayant une néphropathie.

3. Fréquence des néphropathies non associées à une baisse de la résistance capillaire.

16 malades présentant un diabète non insulino-dépendant souffrent d'une atteinte rénale non associée à une altération de la résistance capillaire, soit 72,8 % des sujets ayant une néphropathie.

4. Fréquence des diabétiques non insulino-dépendants présentant une résistance capillaire basse non associée à une atteinte rénale.

14 malades répondent à ce critère, soit 22,58 % des diabétiques insulino-dépendants.

c) Conclusion

Cette étude comparative permet de dire que la néphropathie ne survient pas dans un type de diabète particulier ; mais lorsqu'elle survient chez le diabétique insulino-dépendant elle est significativement associée chez lui à une baisse de la résistance capillaire.

III. La même étude faite pour la neuropathie n'a pas permis d'apporter de conclusion précise. T_1 , T_2 .

C. Relations entre les différentes complications dégénératives du diabète.

I. Relations des différentes lésions dégénératives avec le sexe, l'âge des malades, et l'âge du diabète. T_1 , T_2 .

1) Sexe

Les différentes manifestations angiopathiques ne semblent pas survenir dans un sexe déterminé quel que soit le type du diabète.

2) L'âge des malades.

a) Sans préjuger du type de diabète.

La neuropathie et surtout la macro-angiopathie sont d'autant plus souvent rencontrées que le diabétique est plus vieux. Il semble que la rétinopathie et la néphropathie surviennent indépendamment de l'âge du malade, comme d'ailleurs la baisse de la résistance capillaire.

b) En distinguant chaque type de diabète.

1. Chez les diabétiques non insulino-dépendants, l'âge n'intervient pas dans l'apparition des différentes manifestations angiopathiques.

2. Chez les diabétiques insulino-dépendants la rétinopathie, la neuropathie et la néphropathie surviennent à un âge plus jeune que chez les diabétiques non insulino-dépendants, ce qui est normal car chez les premiers la maladie commence beaucoup plus tôt. Chez eux la macro-angiopathie est liée à l'âge et se rencontre d'autant plus chez les sujets âgés, elle

ne paraît donc pas se différencier de celle des sujets non diabétiques d'âge identique si ce n'est que chez eux elle est moins fréquente.

3. Par ailleurs on vérifie que les diabétiques insulino-dépendants sont plus jeunes que les diabétiques non insulino-dépendants.

3) L'âge du diabète.

a) Sans préjuger du type de diabète.

La rétinopathie et la macro-angiopathie se rencontrent d'autant plus souvent que le diabète est plus ancien. L'atteinte neurologique et l'atteinte rénale surviennent indépendamment de la durée de la maladie.

b) En distinguant chaque type de diabète.

1. Chez les diabétiques non insulino-dépendants, les atteintes oculaires, neurologiques et rénales ne sont pas liées à la durée de la maladie ; chez eux, la macro angiopathie est par contre d'autant plus souvent rencontrée que le diabète est plus ancien.

2. Chez les diabétiques insulino-dépendants, la rétinopathie, la neuropathie, la macro-angiopathie sont d'autant plus souvent rencontrées que le diabète est plus ancien.

Par ailleurs il a été mis en évidence que les diabétiques insulino-dépendants sont atteints des différentes manifestations dégénératives à un âge moyen de maladie diabétique plus grand que les diabétiques non insulino-dépendants et ceci d'une façon statistiquement significative, surtout pour la néphropathie et la macro-angiopathie.

II. Relations des différentes lésions dégénératives entre elles. T₅ .

Elles sont liées d'une façon très significative en particulier en ce qui concerne les associations suivantes :

- rétinopathie et neuropathie
- rétinopathie et macro-angiopathie
- neuropathie et néphropathie
- neuropathie et macro-angiopathie

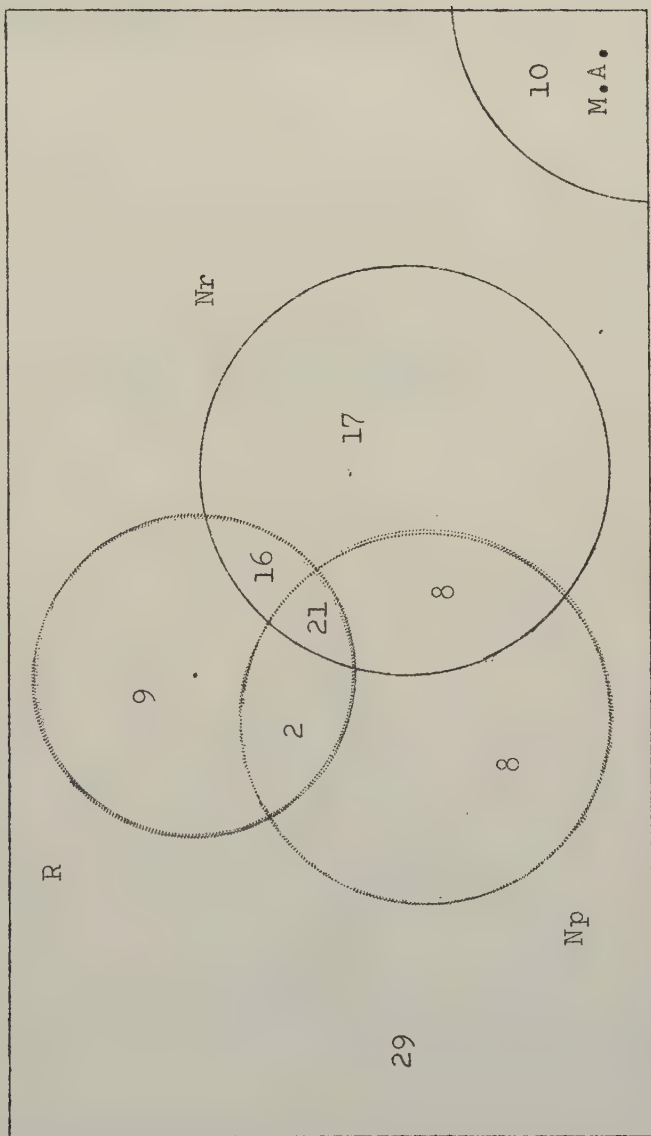
les associations entre la rétinopathie et la néphropathie d'une part, la néphropathie et la macro-angiopathie d'autre part se rencontrent également mais d'une façon statistiquement beaucoup moins significative. Des détails plus précis sont fournis par les tableaux suivants.

Etude de l'association des lésions dégénératives dans l'ensemble du groupe

Sur les 120 malades examinés :

- 29 sont indemnes de toute lésion dégénérative (I)
- 10 sont porteurs d'une macroangiopathie isolée (M.A.)
- 81 sont atteints d'une microangiopathie et parmi ceux-ci 58 souffrent également d'une macroangiopathie. La Microangiopathie se répartit comme suit :

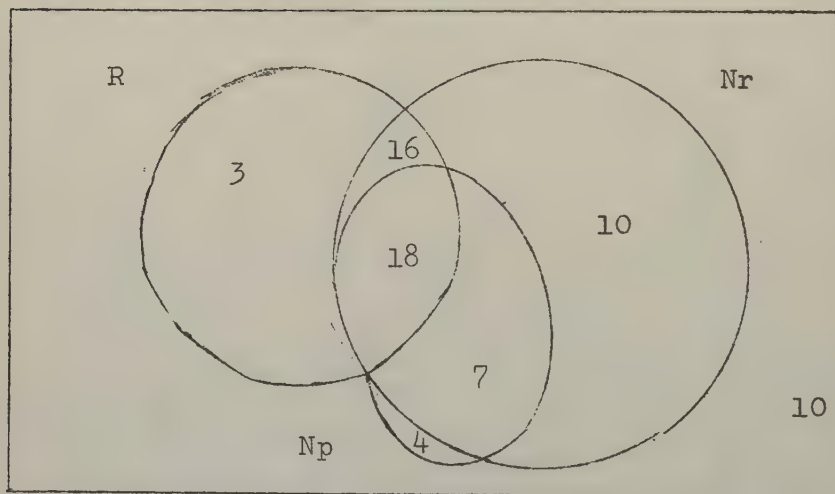
- . 48 Rétinopathies - (R)
- . 62 Neuropathies - (Nr.)
- . 39 Néphropathies - (Np.)



Etude de l'association des lésions dégénératives chez les sujets porteurs d'une macroangiopathie

- 68 malades sont porteurs d'une macroangiopathie (M.A.)
- 10 sujets ne souffrent de rien d'autre.
- 58 sujets ont également une microangiopathie, parmi ceux-ci l'on trouve :

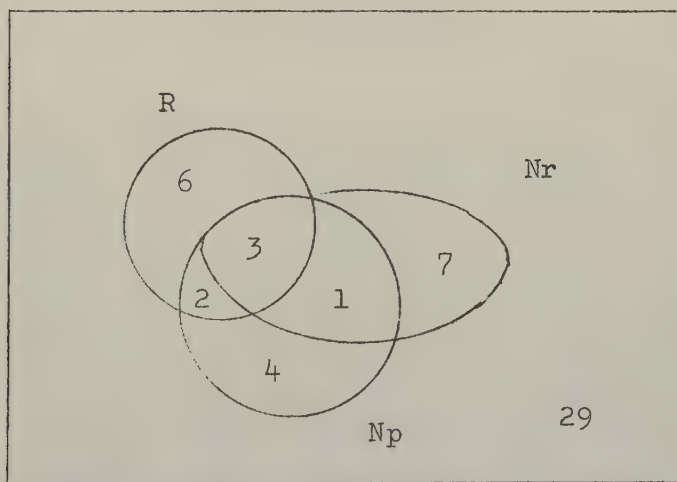
- . 37 Rétinopathies (R.)
- . 51 Neuropathies (Nr.)
- . 29 Néphropathies (Np)



Etude de l'association des lésions dégéné-
ratives chez les sujets ne souffrant pas
de Macroangiopathies

Sur un total de 52 malades :

- 29 de ces sujets sont indemnes
- 23 sont porteurs d'une microangiopathie
 - 11 ont une rétinopathie
 - 11 ont une neuropathie
 - 10 ont une néphropathie



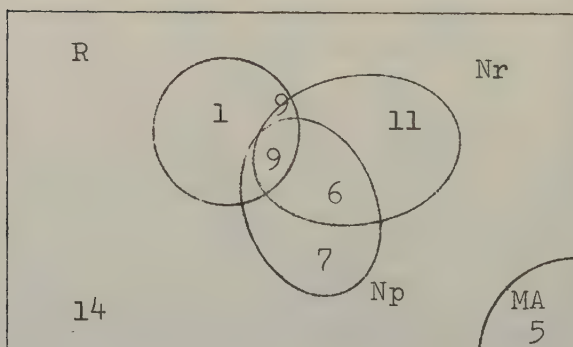
Différences entre l'association des lésions
dégénératives, chez les deux types
de diabétiques

A. Diabétiques non insulino dépendants : 62
sujets

- 14 sujets indemnes
- 5 sujets atteints seulement d'une macroangiopathie
- 43 sujets atteints d'une microangiopathie dont 32 ont également une macroangiopathie

la microangiopathie est répartie comme suit :

- . 19 Rétinopathies
- . 35 Neuropathies
- . 22 Néphropathies

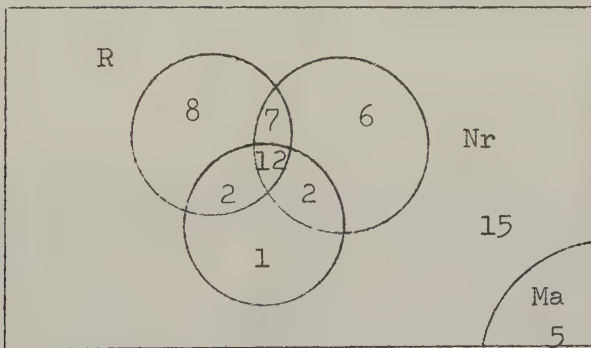


B. Diabétiques insulino-dépendants : 58 sujets

- 15 sujets indemnes
- 5 sujets atteints d'une Macroangiopathie isolée
- 38 sujets atteints d'une Microangiopathie parmi lesquelles 26 ont également une macroangiopathie.

Dans ce groupe la microangiopathie est répartie comme suit :

- . 29 Rétinopathies
- . 27 Neuropathies
- . 17 Néphropathies



D. Une application de la mesure de la résistance capillaire : surveillance des diabétiques hypophysectomisées pour rétinopathie évolutive.

Tous les diabétiques ayant subi cette intervention souffraient d'un diabète de type insulino-dépendant sauf un. L'indication opératoire avait été portée pour rétinopathie évolutive risquant à court terme de compromettre définitivement la vue de ces malades. Tous ont subi avant et après l'intervention, la mesure de la résistance capillaire. Les résultats furent les suivants :

- un des malades avait avant l'intervention une résistance capillaire normale, elle ne s'est pas modifiée dans les suites opératoires même lointaines.

- deux autres malades dont la résistance capillaire était très altérée (pétéchies diffusées) avant l'intervention furent corrigés 8 jours après celle-ci, où la résistance capillaire était devenue normale.

- deux autres diabétiques ont présenté une légère amélioration de la résistance capillaire, mais elle fut lente à apparaître et l'amélioration se poursuit à chaque nouvelle mesure.

- enfin, un dernier malade après une amélioration spectaculaire par sa rapidité et sa qualité a présenté une nouvelle baisse de sa résistance capillaire qui est apparue d'une façon progressive. Ce malade était celui dont le diabète était du type non insulino-dépendant .

V. DISCUSSION

A. Des états pathologiques autres que le diabète pouvant entraîner une baisse de la résistance capillaire.

Un certain nombre de malades ont dû être écartés de l'étude car ils se trouvaient dans une situation risquant par elle-même d'entraîner une baisse de la résistance capillaire. Ainsi furent écartés :

1) Les diabétiques recevant l'une des thérapeutiques suivantes dont on sait qu'elles peuvent abaisser la résistance capillaire :

- les salicylés et les anti-inflammatoires (69)
- les immuno-suppresseurs
- les arsenicaux (69)
- les extraits thyroïdiens et surrénaliens (34) (44)
- les hormones génitales
- les capillaro-protecteurs
- les vitamines K, C et P

2) Les diabétiques chez lesquels certains facteurs extérieurs pouvaient abaisser la résistance capillaire :

- les diabétiques soumis au stress ou à l'effort, circonstances provoquant une augmentation de la résistance capillaire (34)(42)

- Les diabétiques récemment opérés, chez lesquels une fibrinolyse latente pourrait entraîner des altérations de la couche endo-endothéliale de fibrine, et par là même provoquer un abaissement de la résistance capillaire (10).

- Les diabétiques soumis à une température extérieure les éloignant de l'homéothermie. Car les modifications cutanées au niveau des capillaires sont très dépendantes de la température extérieure. Ainsi, nous nous sommes attachés à faire nos mesures chez des malades ne transpirant pas et reposant à une température ambiante d'environ 20°.

- enfin, nous avons vérifié que l'alimentation de nos malades était équilibrée et qu'ils ne présentaient aucun signe d'avitaminose.

3) Les diabétiques obèses ont été systématiquement écartés, car nous savons que chez eux, la résistance capillaire est significativement plus basse que chez les diabétiques non obèses. (19), (81)

4) Les diabétiques présentant des affections allergiques, des états d'hypersensibilité et des troubles dermatologiques. Néanmoins, nous n'avons pas tenu compte des manifestations dermatologiques purement diabétiques. En effet l'on sait d'une part que les atteintes allergiques entraînent souvent une baisse de la résistance capillaire ; et par ailleurs, toutes dermatoses étendues a été par principe écartées pour des raisons évidentes. (34) (50) (61)

5) Dans le domaine de la pathologie générale, les malades présentant un état inflammatoire, de quelque nature qu'il soit, ont été écartés. De même furent écartés les diabé-

tiques présentant un certain nombre d'affections générales qui pour des raisons évidentes risquent de rendre la mesure inutile :

- les dysfonctionnements hépatiques
- les maladies auto-immunes
- les néoplasies (34)
- les affections hématologiques de toute nature
- les maladies infectieuses microbiennes ou virales
- les hyperpyrexies (34)

6) Dans le cadre de la cardiologie ont été écartés les sujets présentant des signes d'hyperpression veineuse (exemples : oedèmes des membres inférieurs ; ascite par hypertension portale) un tel état s'accompagnant de modification de la résistance capillaire.

De même les sujets présentant un état de choc ont été écartés car celui-ci s'accompagne d'une diminution périphérique de la résistance capillaire.

Il nous reste à dire quelques mots de l'hypertension artérielle essentielle.

A priori, toutes les hypertensions sévères furent écartées de l'étude et en particulier, 4 cas d'hypertension maligne. Un problème reste posé, en effet de nombreux diabétiques ont une hypertension artérielle modérée mais nette. Fallait-il sous prétexte d'une telle affection risquer de modifier de façon évidente nos résultats en écartant de nombreux malades donc en réduisant l'effectif total.

La réponse fut donnée par les travaux de 3 auteurs :

- Le premier (34) a montré que seulement 20 %

des hypertendus avaient une résistance capillaire diminuée pourcentage identique à celui trouvé dans une population témoin indemne de toute tare.

Il en conclut que la tension artérielle ne semble pas avoir un rôle direct sur l'appréciation de la résistance capillaire.

- Ces résultats furent confirmés par une équipe danoise qui comme nous ne tint pas compte des chiffres tensionnels dans la mesure où ceux-ci n'atteignaient pas des valeurs trop importantes par rapport à l'âge du sujet (18).

- Un autre auteur (69) a montré par ailleurs qu'il existait des caractères macroscopiques différentiels entre les pétéchiés des diabétiques et celles des hypertendus : ainsi les pétéchiés de l'hypertension artérielle sont très petites leur diamètre est inférieur à 0,8 mm, la plupart sont punctiformes, leur couleur est d'un rouge franc. Alors que celles du diabète sont beaucoup plus larges, souvent confluentes et que leur teinte est nettement plus pâle, parfois quasi rosée.

Cette constatation a facilement été vérifiée ce qui a permis en cas de doute de refaire les mesures et d'écarter ainsi certains malades chez lesquels l'hypertension artérielle paraissait être la cause prédominante de la baisse de la résistance capillaire.

7) Dans le domaine de l'endocrinologie, certains interdits furent dictés par la littérature. Ainsi furent écartés.

- les femmes en période génitale se trouvant au début de la période menstruelle. En effet, l'on sait qu'à cette période, se pro-

duit une baisse physiologique de la résistance capillaire (34).

- les femmes soumises à une contraception orale de quelque type qu'elle soit.

- les malades atteints d'affections surrénaliennes. En effet, l'on sait que les hormones surrénaliennes et peut être donc leurs stimulines hypophysaires semblent avoir une action sur la régulation de la résistance capillaire. De plus, l'on sait que la résistance capillaire subit des variations nycthémérales attribuées aux variations parallèles des sécrétions surrénaliennes. Cette constatation a imposé de faire la mesure toujours au même moment de la journée, vers la fin de la matinée, chez des malades ayant dormi normalement la nuit précédente (44, 34).

- de même **avons** nous écarté les malades atteints d'affections thyroïdiennes (34, 44).

B. De la technique de mesure de la résistance capillaire employée dans l'étude.

1) L'endroit du tégument où doit être appliquée la ventouse, est discuté.

Ainsi la plupart des auteurs préconisent de faire la mesure dans la région sous-claviculaire invoquant qu'à cet endroit, la peau est particulièrement fine ; caractère local qui permettrait une meilleure appréciation de la résistance capillaire, étant donné la proximité des capillaires.

En fait, toutes les premières mesures de la résistance capillaire ont été faites au niveau

du membre supérieur par la méthode du bras-sard.

Cet endroit a été choisi dans l'étude pour différentes raisons :

a) la préférence pour la région sous-claviculaire ne paraissait fondée sur aucun critère sérieux. En effet, on ne trouve pas d'étude histologique précise montrant une différence significative entre l'épaisseur du tégument de ces deux régions.

b) choisir la face antérieur de l'avant-bras revenait à rester fidèle à une tradition qui avait fait ses preuves.

c) l'examen a souvent été fait chez des sujets amaigris ou âgés chez lesquels il était beaucoup plus pratique de faire adhérer la ventouse sur la face antérieure de l'avant bras que dans la région sous-claviculaire. En effet, les plis cutanés sont beaucoup moins fréquents à la face antérieure de l'avant bras, ce qui facilité l'adhésion de la ventouse.

d) il est exceptionnel même chez l'homme le plus velu de ne pas trouver à cet endroit une région dépourvue de pilosité, alors qu'au contraire une telle recherche sous la clavicule est rarement fructueuse.

e) chez la femme enfin, il n'est pas rare que la glande mammaire recouverte de son panicule adipeux remonte jusqu'à la région sous-claviculaire, et la présence de ce dernier surtout semble modifier les résultats.

2) Discussion de la dépression employée.

Quelques auteurs préconisent de faire la mesure à différentes dépressions et après

avoir noté pour chacune d'elles le nombre de pétéchies apparues, multiplier celui-ci par un facteur correctif. L'ensemble additionné fournissant un indice de fragilité capillaire (I.F.C.).

Ces notions sont satisfaisantes d'un point de vue théorique mais dans la pratique elles sont gênantes et souvent utiles. En effet, si l'on maintient chez la plupart des sujets normaux une dépression de - 40 cm de mercure pendant une minute, on constate qu'au moins 50 % d'entre eux, ont une résistance capillaire basse, malgré la théorie disant qu'à cette dépression, la résistance capillaire est souvent moins abaissée qu'à une dépression plus faible en raison de l'interruption de la circulation superficielle.

Par ailleurs, - 20 cm de mercure, tous les sujets qu'ils soient ou non diabétiques présentent dans la majorité des cas une résistance capillaire normale.

Il paraissait donc logique après ces constatations de faire les mesures en prenant une dépression de - 35 cm de mercure appliquée pendant une minute. La validité de cette méthode devrait être certes statistiquement vérifiée, mais une telle vérification ne paraît pas nécessaire étant donné la large diffusion de la méthode et les résultats précis qu'elle a déjà apportés.

Enfin, une étude faite sur 170 malades mesure la vitesse d'apparition des pétéchies à une dépression de - 30 cm de mercure ; la difficulté d'une telle interprétation a fait rejeter ici cette technique.

C - De la possibilité théorique que peut avoir la méthode dans le dépistage de la micro-angiopathie.

Historiquement, c'est vers la fin du siècle dernier que furent **écrites** les premières observations mentionnant l'existence d'une atteinte vasculaire associée au diabète.

A cette même époque, l'hypothèse que cette atteinte puisse être responsable de quelques unes des complications du diabète fut pour la première fois émise.

Tout d'abord, la rétinopathie fit l'objet de plusieurs études, et rapidement on s'aperçut que la formation sur les vaisseaux rétiens de micro-anévrismes semblait être sa lésion causale. Beaucoup plus tard, la découverte au niveau du rein des diabétiques, de lésions de glomérulo-scléroses nodulaires, permit de supposer qu'elles étaient l'expression histologique de l'atteinte rénale, par ailleurs, déjà constatée cliniquement chez les diabétiques.

Parallèlement, on constata que l'artériosclérose des gros vaisseaux était à la fois beaucoup plus fréquente et intense chez le diabétique que chez le sujet normal.

Ces constatations initiales faites, les travaux étudiant les vaisseaux chez les diabétiques furent nombreux et amenèrent les diabétologues à rechercher s'il était possible de rattacher les diverses complications du diabète à une altération vasculaire générale.

Les travaux initiaux ayant montré au niveau du rein et de la rétine que les altérations siégeaient électivement sur les petits vaisseaux, ce furent ceux-ci qui firent l'objet de

nombreuses études (40, 41).

L'exposé suivant ne tiendra compte que des notions récentes concernant le capillaire diabétique et permettra de voir dans quelle mesure leurs altérations peuvent être rendues responsables des différentes complications de la maladie.

1. Etude morphologique.

Les études morphologiques sont rares du fait de la difficulté d'observation des capillaire due à leur petite taille. Nous savons donc peu de chose sur ce sujet, les études capillaroscopiques n'en sont qu'à leur début et pourront probablement apporter des renseignements complémentaires dans les années futures.

a) On note une augmentation de calibre du capillaire à laquelle s'associe constamment une dilatation particulièrement importante au niveau de la jonction-capillaro-veinulaire.

L'analyse minutieuse de cette jonction montre les faits suivants :

- une élongation de la partie veinulaire du capillaire, à laquelle s'associe une distension des veinules.

- une agrégation à cet endroit des éléments figurés du sang due semble-t-il en partie à la réduction du courant sanguin. (25)

b) on a décrit également (79) des aspects pathologiques quasi constants mis en évidence par les études capillaroscopiques appelées "nodular apical elongations", intéressant l'ensemble de la boucle capillaire qui est non seulement dilatée mais également

allongée et contournée en nodules.

c) conjointement, et en raison même de ces modifications purement morphologiques, il existe une tendance locale et générale à l'hypercoagulabilité due à une concentration accrue en fibrinogène et en globuline α et β_2 conséquence de la stagnation (60), (75).

Ces notions présentent certes un intérêt didactique, mais explique par ailleurs le mécanisme de la formation des pétéchies qui sont dues à une extravasation sanguine à partir de cette portion veineuse du capillaire. La mesure de la résistance capillaire lorsqu'elle fait apparaître des pétéchies visualise donc une altération quiescente (23).

2. Etude histo-pathologique.

Nous possédons dans ce domaine des notions plus précises grâce aux données apportées par la microscopie électronique. Nous passerons sous silence les données de l'histologie traditionnelle qui ont certes marqué une étape mais qui se trouvent maintenant dépassées. Les modifications de la paroi capillaire sont les suivantes :

a) il existe une prolifération des cellules endothéliales. En fait on a montré que cette prolifération était due en grande partie à des péricytes plus qu'aux cellules endothéliales elles-mêmes. Ces péricytes présentent des aspects spéciaux ; ils ont un moyau très visible, large, et hyperchromatique. (7), (30), (37).

L'ensemble donne une obturation plus ou moins importante de la lumière vasculaire, d'autant plus que cette prolifération est limitée vers l'extérieur par l'existence :

b) D'une membrane basale épaissie par le dépôt d'une substance P.A.S. + . Cet épaississement peut atteindre une largeur importante jusqu'à dix fois la largeur normale.

(1), (3), (7), (14), (86).

La structure intime de la membrane est variable, elle peut être homogène, réticulée, ou stratifiée. Mais elle ne présente jamais la structure fibrillaire normale se rencontrant entre la basale et l'endothélium du sujet sain. Enfin, ce dépôt peut subir une hyalinisation. (7), (37).

3. Généralisation des lésions (1), (3), (5), (32), (62), (64).

Ces notions ont été le fruit d'études histologiques effectuées à partir de différents prélèvements biopsiques pratiqués en divers endroits de l'organisme. En particulier, ces altérations furent trouvées au niveau :

- des orteils, et des doigts lors d'amputations,
- de la muqueuse buccale,
- de la muqueuse gastrique,
- de la rétine,
- enfin, de la peau qui a été particulièrement étudiée, et tout spécialement au niveau du lobe de l'oreille, et de la pulpe des doigts.

En fait, des études biopsiques récentes ont montré que tout le tégument était le siège de ces altérations, qui ont été également retrouvées :

- dans les muscles striés
- dans le parenchyme rénal ,
- dans les îlots de LANGHERMANS,
- au niveau des nerfs, où les altérations sont rencontrées sur les vasa-nervorum,
- au niveau des gros vaisseaux où les modifications intéressent les vasa-vasorum.

On conçoit que de telles constatations soient venues apporter un appui sérieux en faveur de l'origine uniciste des altérations dégénératives du diabète.

Par ailleurs des travaux récents (82) ont montré que la biopsie cutanée était un moyen efficace de dépistage de la micro-angiopathie y compris au stade pré-diabétique.

La mesure de la résistance capillaire pourra peut-être permettre d'éviter cette biopsie désagréable pour le malade, si elle permet d'apprécier également la micro-angiopathie d'une façon statistiquement valable.

4. Notions de pathogénie (16), (20), (25), (28), (37), (55), (58), (65).

Cette généralisation des lésions micro-angiopathiques paraît donc évidente et amène à évoquer en quelques mots une notion de pathogénie qui ferait de la maladie diabétique une maladie de type "auto-immune" à détermination vasculaire. L'atteinte vasculaire ainsi réalisée serait à l'origine du trouble métabolique de la maladie par détérioration des éléments nobles insulino-sécréteurs du pancréas.

Cette conception présente un intérêt certain d'autant plus que les lésions micro-angiopathiques ont été dans certain cas découvertes à un stade très précoce de la maladie avant même l'apparition des troubles métaboliques habituels de la maladie.

5. Conclusion.

La micro-angiopathie est une réalité, elle semble intéresser tous les organes, et principalement la peau, où à côté des lésions

dermatologiques si souvent décrites (50), (61); dont elle est peut être responsable, elle paraît également y être responsable d'un abaissement de la résistance capillaire.

D - Des travaux rencontrés dans la littérature concernant le même sujet.

La constatation de la présence d'une résistance capillaire abaissée chez le diabétique n'est pas très récente, (69), (76), (19), (78), (59), (84) ; les travaux ont été en effet nombreux à venir montrer la relation existant entre la baisse de la résistance capillaire et l'état diabétique.

Seuls sont à retenir ceux effectués sur un nombre de diabétiques suffisamment grand.

Par rapport à ce critère la présente étude semble bien placée puisqu'elle se trouve au deuxième rang dans la littérature.

En effet, une étude faite sur 170 diabétiques n'a pas étudié la résistance capillaire proprement dite, mais la vitesse d'apparition des pétéchies ; elle n'est pas donc comparable d'autant qu'elle montre que cette vitesse est pathologique chez tous les diabétiques étudiés (84).

La seule observation à retenir à été faite sur 220 diabétiques et elle montre que le tiers des malades examinés ont une résistance capillaire abaissée (8). Ce pourcentage est un peu inférieur ç celui trouvé dans la présente étude (45,8 %).

Il est probable que cette différence soit due à la différence de la technique employée,

en effet l'auteur a utilisé la technique du brassard dont on sait les défauts.

D'autres travaux montrent l'existence d'une relation entre l'abaissement de la résistance capillaire et l'état diabétique, mais sur un nombre de malades non précisé.

Un auteur (19) constate dans une étude faite sur 72 diabétiques que tout déséquilibre du diabète s'accompagne d'une baisse de la résistance capillaire. Cette affirmation n'a pu être contrôlée dans cette étude, les mesures ayant toujours été faites sur des diabétiques correctement équilibrés.

Une conclusion d'un travail met en évidence que la résistance capillaire est d'autant plus faible que le diabète est plus ancien, et que sa baisse croît avec les années de maladie (84).

Ce caractère déjà noté pour la vitesse d'apparition des pétéchies n'a pas été étudié ici faute de recul.

Ces auteurs n'ont pas étudié les corrélations existant entre les différentes complications dégénératives ;

Deux auteurs ont étudié la relation existant entre la rétinopathie et la résistance capillaire ; le premier montre que la rétinopathie s'accompagne dans tous les cas d'une baisse de la résistance capillaire, mais son étude porte seulement sur huit malades. Le second montre (8) que 85 % des sujets atteints de rétinopathie ont une résistance capillaire abaissée, mais il ne mentionne pas le type de diabète dont souffrent ses malades.

Enfin un auteur a fait l'étude de la résis-

tance capillaire chez des diabétiques hypophysectomisés, les mesures ont été faites avant et après l'intervention. Il montre (18) sur onze malades étudiés qu'environ la moitié avait normalisé leur résistance capillaire dans les suites opératoires.

CONCLUSIONS

De nombreux travaux ont été consacrés à l'étude de la micro-angiopathie diabétique. Les altérations de la paroi des capillaires, les modifications de la fonction de coagulation chez le diabétique sont bien connues. Une étude systématique de la résistance capillaire chez les diabétiques a paru utile pour apprécier la valeur de ce paramètre dans le dépistage des lésions dégénératives du diabète, ainsi que dans l'appréciation de l'évolutivité de celles-ci.

Cent-vingts diabétiques ont été soumis à la mesure de la résistance capillaire selon la technique de la dépression à la ventouse. Parmi ces malades on comptait 74 femmes et 46 hommes ; 58 des malades étaient atteints d'un diabète de type insulino-dépendant alors que 62 souffraient d'un diabète non-insulino-dépendant.

L'existence d'une néphropathie, d'une rétinopathie, d'une neuropathie, et celle d'une macro-angiopathie a été simultanément recherchée et notée chez chacun de ces diabétiques.

Les conclusions de ce travail sont les suivantes :

1) sur l'ensemble des diabétiques étudiés 45,8 % ont une résistance capillaire abaissée parmi ceux-ci l'on comptait 35 diabétiques insulino-dépendants soit 63,7 % ils étaient

significativement plus nombreux que les diabétiques non insulino-dépendants, 20 soit 36,3 %.

II) L'étude de la corrélation de l'abaissement de la résistance capillaire avec la fréquence et l'extension de la micro-angiopathie donne des résultats significativement différents chez les diabétiques insulino-dépendants et chez les diabétiques non-insulino-dépendants

III) L'altération de la résistance capillaire est un bon signe de dépistage des lésions dégénératives chez les diabétiques insulino-dépendants.

IV) Chez ces derniers il existe une liaison significative entre la baisse de la résistance capillaire et la présence d'une néphropathie et celle d'une rétinopathie. Ce fait n'a pas été vérifié pour la neuropathie.

V) La même étude chez les diabétiques non-insulino-dépendants ne donne pas de résultats significatifs.

VI) Le degré de la baisse de la résistance capillaire apprécié par le nombre de pétéchies est proportionnel à la diffusion de la micro-angiopathie.

VII). L'hypophysectomie chirurgicale dans 4 cas de rétinopathie diabétique évolutive avec baisse majeure de la résistance capillaire a provoqué un retour à la normale de ce paramètre.

Vu :

Le Président :

Signé : J. CANIVET

Vu :

Le Doyen honoraire,
Administrateur provisoire
de la Faculté de Médecine :

Signé : G. BROUET

Vu et permis d'imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris :

Signé : R. MALLET

T A B L E A U X

Etudes des relations entre les manifestations angio-
pathiques et certains critères

Tableau n°1

	Rétinopathies		Neuropathies		Néphropathie		Macro-Angiopathie	
	non	oui	non	oui	non	oui	non	oui
Effectifs	72	48	58	62	81	39	52	68
Sexe en % M	36,1	41,7	34,5	41,9	39,5	35,9	40,4	36,8
Age	56	57	52,9 55	59,6	55,3	58,5	50,4 55	61
Age du diabète	7,75 8,75	14,1	8,75	11,75	9,5	11,9	8	12
Insulino-dépén- dance % de oui	40,3 45	60,4	53,4	43,5	50,6	43,6	51,9	45,6
Résistan- ce capil- laire	5,15	10,85	6,5	8,3	6,2	10	6,77	7,94

~~55~~ = Signification à 2 % p < 2 %
~~55~~ = Signification à 1 % p < 1 %
~~55~~ = Signification à 1 % p < 1 %

Même étude en distinguant pour chaque critère le type du diabète Tableau n°2

Insulino - Dépendance		Rétinopathie		Neuropathie		Néphropathie		Macro-Angiopathie	
		non	oui	non	oui	non	oui	non	oui
Sexe H %	non	37,2	42,1	33,3	42,9	47,5	22,7	40	37,8
	oui	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
Age moyen des malades	non	34,5	41,4	35,5	40,7	91,7	52,9	40,7	35,5
	oui	60	62,6	58,3	62,8	59,9	62,6	56,7	63,6
Age du diabète	non	49,9	53,2	48,2	55,4	50,9	53,2	44,5	57,7
	oui	5,96	9,74	5,8	8,1	6,4	8,3	4,8	8,7
Résis- tance capil- laire	non	10,4	17	11,3	16,4	12,5	16,5	11	16
	oui	3,42	4,53	2,9	4,4	3,7	3,9	2,6	4,5
		7,72	15	9,6	13,4	8,7	17,9	10,6	12

Résistance capillaire :

Insulino-dépendance

moyenne

Non

oui

3,76

11,36

Etude des relations existant entre le % de malades à résistance capillaire abaissée qu'ils soient ou non porteurs des différentes manifestations angiopathiques, et le type du diabète

Tableau n°3

Insulino - Dépendance	% altérés	Rétinopathie		Névropathie		Néphropathie		Macro-Angiopathie	
		Non	Oui	Non	Oui	Non	Oui	Non	Oui
Non		30,2	36,8	29,6	34,3	35	27,3	32	32,4
Oui		44,8	75,9	51,6	70,4	51,2	82,3	55,5	64,5

Etude sur l'ensemble de la population, puis dans chaque type de diabète des relations existant entre divers paramètres pris deux à deux

Tableau n°4

	Age du diab.	Age R. Capil.	Age du diab. R. Capil.	Age nbre angiop.	Age du diab. nbre angiop.	R. Capil. nbre angio.	Age Nbre N. Ang.	Age Diab. Nbre N Ang.	R. Cap. nbre N Ang.
Ensemble N = 120	Age du diab.	Age R. Capil.	Age du diab. R. Capil.	Age nbre angiop.	Age du diab. nbre angiop.	R. Capil. nbre angio.	Age Nbre N. Ang.	Age Diab. Nbre N Ang.	R. Cap. nbre N Ang.
	$\gamma = 0,124$	$\gamma = 0,09$	$\gamma = 0,383$	$\gamma = 0,227$	$\gamma = 0,308$	$\gamma = 0,220$	$\gamma = 0,147$	$\gamma = 0,295$	$\gamma = 0,256$
Insulinodépendants N=58									
	$\gamma = 0,262$	$\gamma = 0,05$	$\gamma = 0,282$	$\gamma = 0,247$	$\gamma = 0,386$	$\gamma = 0,332$	$\gamma = 0,151$	$\gamma = 0,365$	$\gamma = 0,389$
Non Insulinodépendants N=62									
	$\gamma = 0,256$	$\gamma = 0,182$	$\gamma = 0,262$	$\gamma = 0,220$	$\gamma = 0,279$	$\gamma = 0,122$	$\gamma = 0,167$	$\gamma = 0,244$	$\gamma = 0,095$

Etude de la fréquence d'association des différentes manifestations angiopathiques

Tableau n°5

	Rétinopathie	Neuropathie	Néphropathie	Macro-Angiopathie
	0 1	0 1	0 1	0 1
Rétinopathie	0 1	812 192 XXXX	69,1 30,9 XX	78,9 21,1 XXXX
Neuropathie	0 65,3 1 34,7	22,9 77,1 XXXX	59,3 40,7 XXXX	25 75 XXXX
Néphropathie	0 77,8 1 22,2	52,1 47,9 XX	53,2 46,8 XXXX	57,3 42,7 XXXX
Macro-Angiopathie	0 58,9 1 43,1	22,9 77,1 XXXX	25,6 74,4 XXXX	45,6 54,4 XXXX

TABLEAU N° 6

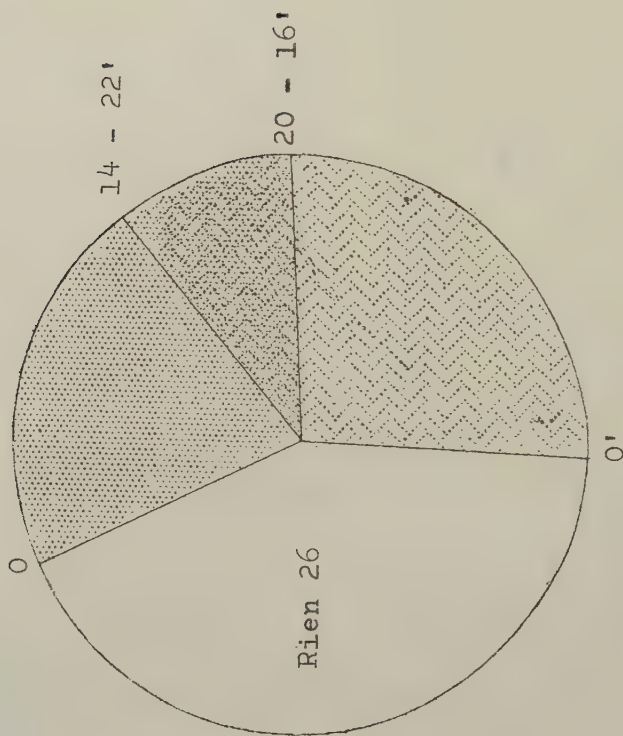
Différence entre l'association d'une néphro-
pathie et d'une baisse de la résistance ca-
pillaire chez les deux types de diabétiques

A - Chez les malades non
insulino-dépendants

- 62 malades

malades à résistance
capillaire pathologique

malades atteints d'une
néphropathie



B - Chez les diabétiques
insulino-dépendants

- 58 malades

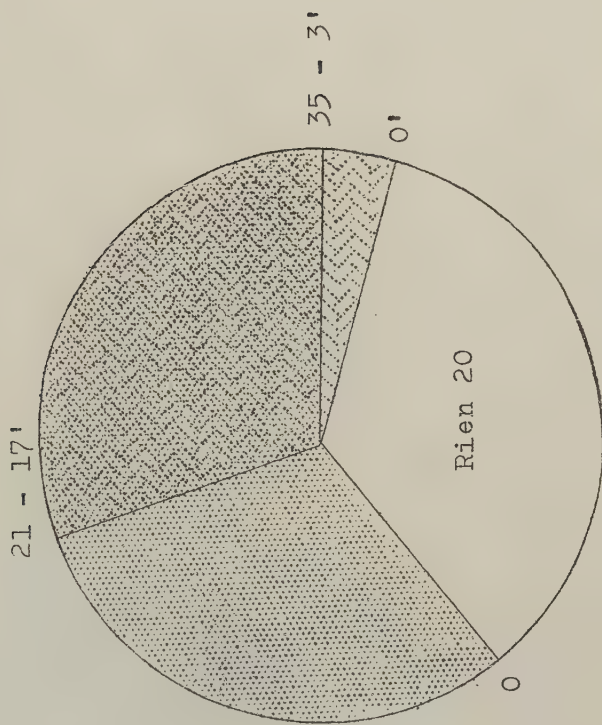
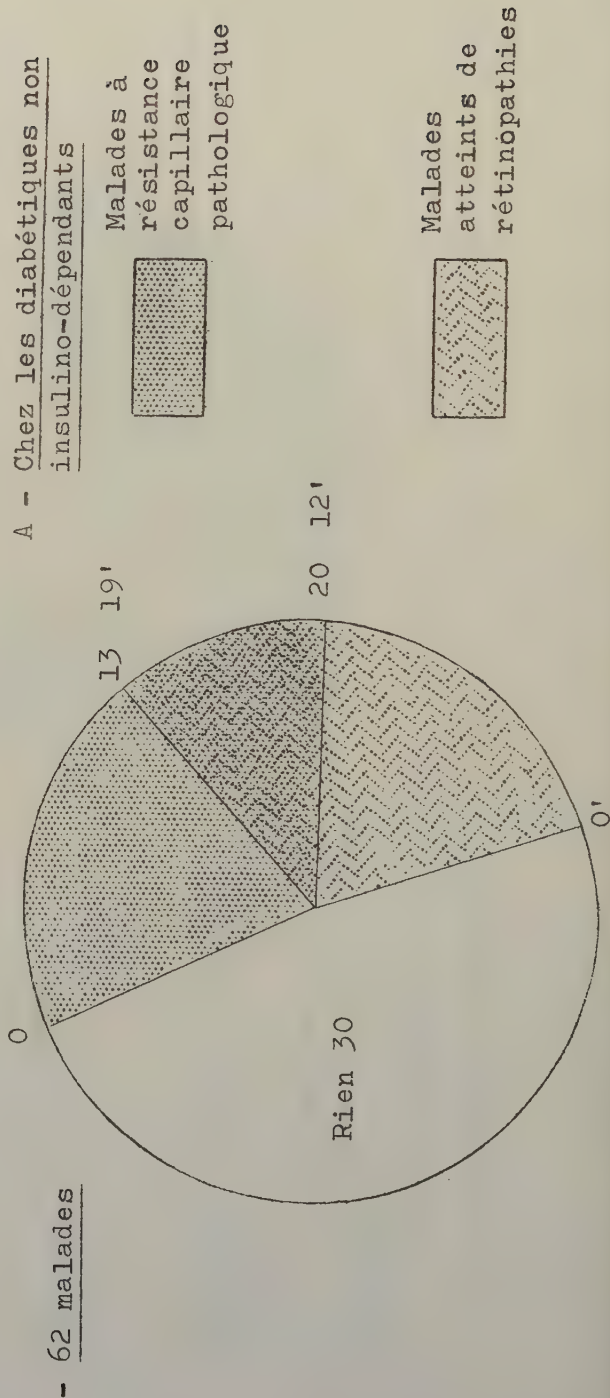
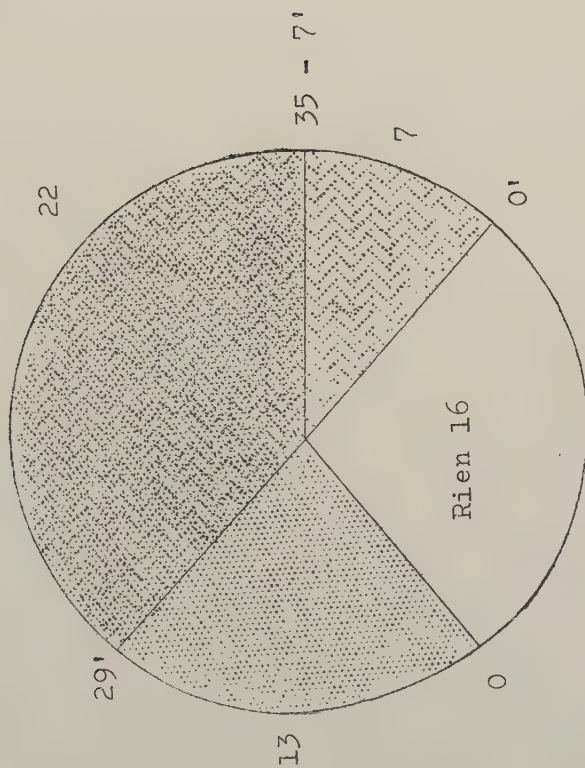


Tableau n° 7 - Différence entre l'association d'une rétinopathie et d'une baisse de la résistance capillaire chez les deux types de diabétiques



B - Chez les diabétiques
insulino-dépendants



Diabétiques Insulino dépendants

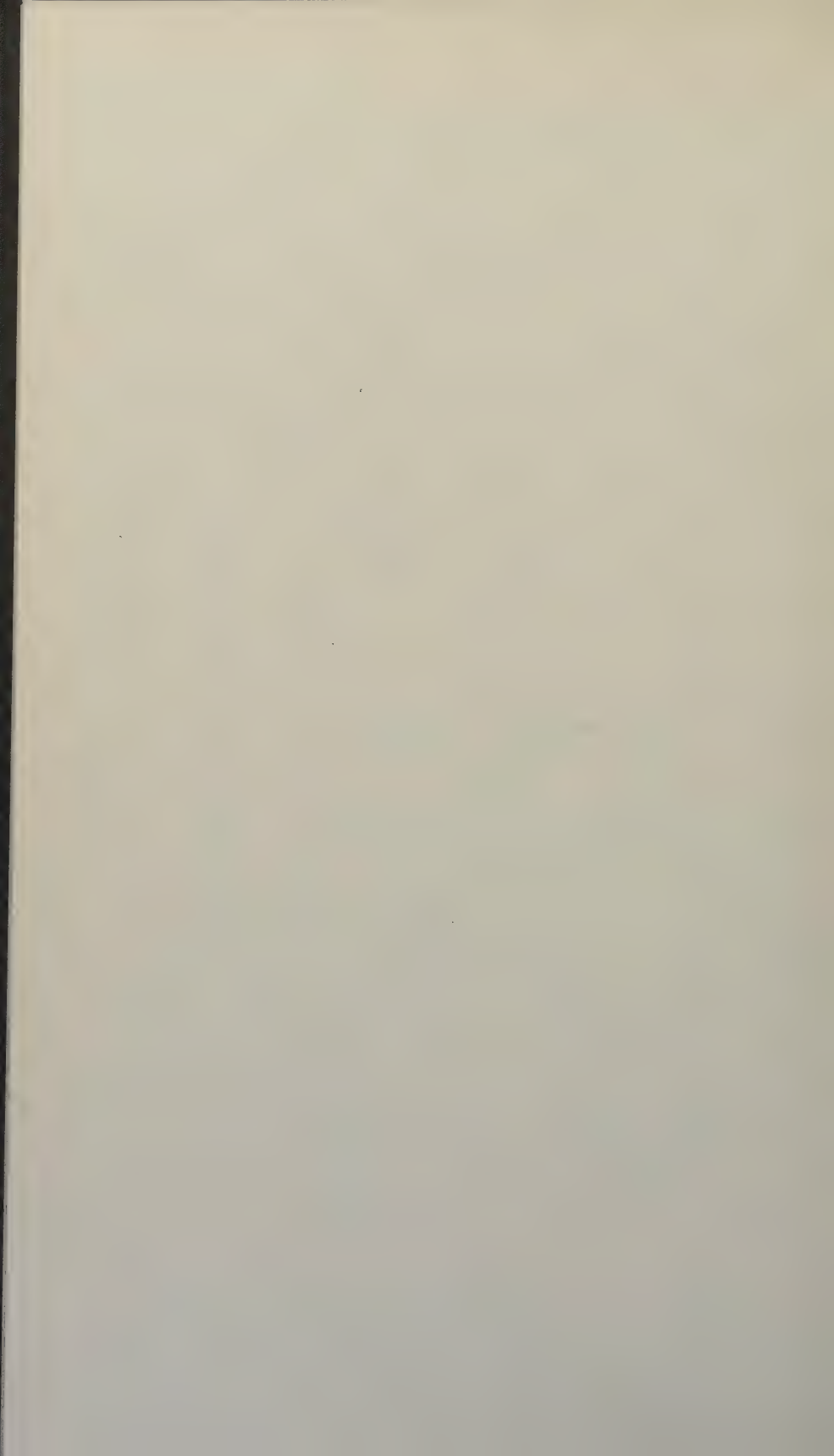
Nbre de lé- sions de N angiopathie	0	1	2	3
R.C.A.	9	7	9	10
R.C.N.	11	8	2	2

Diabétiques non Insulino dépendants

Nbre de lé- sions de N angiopathie	0	1	2	3
R.C.A.	5	8	4	3
R.C.N.	14	11	11	6

Tableau n°9

	Nb. total %	ID	NID
R.Capillaire normale	65 54,2 %	23 35,3 %	42 64,7 %
R.Capillaire pathologique	55 45,8 %	35 63,7 %	20 36,3 %



BIBLIOGRAPHIE

1. AAGENAE (O.), MOE (H.).
Light and electron microscopic study of
skin capillaries of diabetics.
Diabetes, 10, 253-259, 1961.
2. AMALRIC (P.).
La rétinopathie diabétique.
La Revue du Praticien, 19, 2993-3015,
1969.
3. ANGERVALL (L.), DOTEVALL (G.) and LEHMANN
(K.E.).
The gastric mucosa in diabetes mellitus.
A functional and histopathological study.
Act. Med. Scand., 169, 339-349, 1961.
4. ANGERVALL (L.), DOTEVALL (G.) and TILLANDER
(H.).
Amélioration of diabetes following gas-
tric resection.
Act. Med. Scand., 169, 743-738, 1961.
5. AZERAD (E.).
Les complications dégénératives du dia-
bète.
La clinique, 58, 5-73, 1963.
6. BANDER (A.).
The histological basis of an antidiabetic
therapy.
Act. Diab. Lat., 3, 301, 1966.

7. BANSON (B.B.), LACY (P.E.)
Diabetic microangiopathy in human toes
with emphasis on the ultrastructural
changes in dermal capillaries.
Amer. J. Path., 45, 41-58, 1964.
8. BARNES (R.H.).
Capillary fragility studies in diabetes
mellitus and the use of rutin in diabetic
retinitis.
Amer. J. Med. Scie., 219, 368-75, 1950.
9. BERKMAN (J.)
Morphogeny of capillary vascular lesions
of diabetes.
Diabetes, 4, 265-71, 1965.
10. BERNARD (J.G.), MIGNE (J.), PICARD (P.),
SIAU (J.).
Le capillaire et sa pathologie.
Ed. Lépine, Paris, 1968.
11. BLOODWORTH (J.M.), BLOODWORTH (J.R.).
Diabetic retinopathy.
Diabetes, II, 1-22, 1962.
12. BLOODWORTH (J.M.), BLOODWORTH (J.R.)
Diabetic microangiopathy.
Diabetes, 12, 99-114, 1963.
13. BLUMENTHAL (H.T.), GOLDENBERG (S.), BERNS
(A.W.).
Pathology and pathogenesis of dissemina-
ted angiopathy of diabetes mellitus.
In : Leibel (B.S.) and Wrenshall (Q.A.) ed.
On the nature and treatment of diabetes
Excerpta medica foundation, 1965, p.397-
408. La Haye.
14. BOJSEN-MOLLER (F.), GRONBAEK (P.), ROSTGAARD
(J.).
Light microscopic study of gastro-intes-
tinal and skin capillaries in diabetes

mellitus.

Diabetes, 12, 429-32, 1963.

15. BRIT. MED. JOUR. Editorial.

Diabetes and neuropathy, 2, 891-892, 1964.

16. CAMERINI-DAVALOS (R.A.), CAUFIELD (J.B.),
REESE (S.B.), LOZANA-CASTANADA (O.), NAID-
JIAN (S.) and MARBLE (A.).

Preliminary observations on subjects
with prediabetes.

Diabetes, 12, 508-518, 1963.

17. CANIVET (J.), MANTEL (O.), BABINET (J.P.),
et LELLOUCHE (D.).

L'hypophysectomie dans la rétinopathie
diabétique.

La Presse Médicale, 77, 283-86, 1969.

18. CHRISTENSEN (N.J.).

Increased skin capillary resistance after
hypophysectomy in long-term diabetic.

Lancet, 1968 II, 1270-1271.

19. COHEN (H.), HART (A.).

Capillary fragility studies (a follow up
of previously untreated maturity onset
diabetics).

Brit. Diabetic Assoc. Autumn. Meeting Oct.
6, 7, 1968. Diabetologia, 4, 177, 1968.

20. COLWELL (A.R.).

Vascular disease in diabetes.

Diabetes, 14, 110, 1965.

21. COPLEY (A.L.).

Le rôle de la fibrine et de la fibrinoly-
se dans l'intégrité de la paroi vasculai-
re.

Hémostase, 3, 13-35, 1963.

22. COPLEY (A.L.)
Capillary permeability Capillary incontinence.
Compaction stasis and basement membrane breack down.
Bibl. Anat., 7, 148-155, 1964.
23. DE LANGEN (C.D.).
Some observations about the fragility and permeability of the capillaries.
Proc. Kon. Ned. Akad. Wet. Biol. Med., 65, 136-144, 1962.
24. DIETERLE (P.).
Pathogénie et traitement de l'angiopathie diabétique.
Med. Klin. 64, 55-59, 1969.
25. DITZEL (J.), SAGLIO (V.).
Morphologic and hémodynamic changes in the smaller vessels in diabetis mellitus.
I. Considerations based on the litterature
II. The degenerative and hemodynamic changes in the bulbar conjonctive of normotensive diabetic patients.
New Engl. J. Med., 250, 541-546, 587 - 594, 1954.
26. DITZEL (J.).
Functionnal microangiopathy in diabetes mellitus.
Diabetes, 17, 388, 1968.
27. DURAND (M.), DURAND (A.).
Les altérations vasculaires dermo-hypodermiques des diabétiques. Etude au microscope optique et électronique.
Pathol. Biol., 14, 1000-1019, 1966.
28. FAERMAN (I.), ABULAFIA (J.), SERANTES (N.)
LANDABURE (P.).
Diabetic microangipathy in the skin of juvenile diabetics and the offspring of

diabetic mothers.

Act. Diab. Lat., II, 465, 1965.

29. FERRIER (T.).

Vascular lesions in diabetes.

Brit. Med. J., 2, 819, 1965.

30. FRIEDERICI (H.H.R.), RAVDOLPH-TUCKER (W.),
and SCHWARTZ (T.B.).

Observations on small blood vessels of
skin in the normal and ind diabetic patients

Diabetes, 15, 233-250, 1966.

31. FRISCHKNECHT (W.).

Über die prüfung der kapillarerresistenz

Mans. Card., 9, 76-107, 1945.

32. GARCIN (R.), LAPRESLE (J.).

La microangiopathie du nerf périphérique
au cours du diabète sucré. Etude ultra-
structurale de biopsies nerveuses et mus-
culaires prélevées dans trois cas de
neuropathie diabétique.

Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris, 119, 363-381,
1968.

33. GLIORE (V.), LOCACIU (O.), HOLAN (J.).

Recherches relatives au diagnostic précoc-
ce de la microangiopathie diabétique par
le test de la clearance cutanée avec de
la nisah.

Gaz. Med. Fran., 76, 2199-2202, 1969.

34. GRAW (M.).

The regulation of capillary resistance,
clinical comparaison.

Laval Méd., 31, 220-266, 375-419, 1961.

35. GOLDENBERG (S.), ALEX (M.), JOSHI (R.A.)
and BLUMENTHAL (H.T.).

Non atheromatous peripheral vascular di-
sease of the lower extremity in diabetes
mellitus.

Diabetes, 8, 261-273, 1959.

36. GUILLEMAN (J.C.).
De la fragilité capillaire, contribution
à son traitement.
Thèse médecine, Paris, n° 403, 1966.
37. HANDELSMAN (M.B.), MORRIONE (T.G.) and
GHITMAN (B.).
Skin vascular alterations in diabetes
mellitus.
Arch. Int. Med., 110, 70-77, 1962.
38. JONAS (V.), KOZAK (P.).
Vascular changes and diabetes mellitus.
II. Diabetic angiopathy.
Cas. Lek. Ces., 102, 564-569, 1963.
39. JORGENSEN (M.B.).
The inner ear in diabetes mellitus.
Arch. Oto., 74, 373-381, 1961.
40. KIMMELSTIEL (P.), WILSON (C.).
Amer. J. Path., 12, 83, 1936.
41. KIMMELSTIEL (P.).
Glomerulosclerosis.
J.M. Sin. Hosp. New York, 23, 657-662,
1956.
42. KRAMAR (J.).
Stress and capillary resistance.
Amer. J. Phy., 175, 69-74, 1953.
43. KRAMER (J.).
The determination and evaluation of ca-
pillary resistance. A review of methodo-
logy.
Blood, 20, 83-93, 1962.
44. KRAMAR (J.), MEYERS (V.N.), MCCARTHY (H.H.)
SIMAY-KRAMAR (M.)
Further studies of the endocrin relations

of capillary resistance.
End., 60, 589-597, 1957.

45. KRAMAR (J.), MEYERS (V.N.), SIMAY-KRAMAR (M.).
Contribution to the physiology of capillary resistance in the human.
J. Lab. clin. Med., 47, 423-436, 1956.
46. KRSTVLOVIC (M.M.).
Diabetic angiopathy of the retina.
Maroc Med., 43, 286-88, 1964.
47. LEADING ARTICLE of the Brit. Med. J.
Vascular lesions of diabetes mellitus,
2, 603-604, 1965.
48. LEADING ARTICLE of the Brit. Med. J.
Diabetes and neuropathy, 2, 891, 1964.
49. LESTRADET (H.), BILLAUD (L.).
Complications dégénératives après quinze ans de diabète infantile.
Presse Méd., 76, 303-306, 1968.
50. LEVITT (L.M.).
Skin lesions in diabetes.
New York, J. Med., 61, 3685-3689, 1961.
51. LEWISS (G.W.)
Diabetes and Neuropathy.
Brit. Med. J., 2; 1330-31, 1964.
52. LUBETZKI (J.).
Manifestations vasculaires du diabète.
Rev. Med., 9, 711-18, 1968.
53. LUNBAEK (K.).
Late developments in long-term diabetic vascular disease.
Proceedings third congress international diabetes Federation, pp. 141-150.

Ed. Georg. Thieme. Verlag. Stuttgart.

54. LUNBAEK (K.).
Neuropathie angiopathique et neuropathie
métabolique chez les diabétiques.
Journées annuelles de Diabétologie de
l'Hôtel-Dieu, 1965.
55. MARBLE (A.).
Angiopathy in diabetes, on unsolved pro-
blem.
Diabetes, 16, 825, 1967.
56. MAJNO (G.), PALADE (G.E.).
Studies on inflammation. The effect of
histamin and serotonin on vascular per-
meability. An electron microscopic study.
J. Biop. Biochem. Cyt. II, 571-605,
1961.
57. McMILLAN (D.E.), BREITHAUP (D.L.),
ROSENAU (W.), LEE (J.C.), FORSHMAN (D.).
Forearm skin capillarie of diabetic and
non diabetic subjects. Changes seen by
Light microscop.
Diabetes, 15, 251, 1966.
58. MIROUZE (J.), MARY (P.).
L'angiopathie diabétique.
Rev. Prat., 18, 3735-3746, 1968.
59. MOORE (J.), FREW (I.).
Peripheral vascular lesion in diabetes
mellitus.
Brit. Med. J., 2, 19-23, 1965.
60. MORSIANI (M.), BASERGA (A.).
Complications neurologiques et diathèse
thrombophilique chez le diabétique.
Sixième congrès de la Fédération inter-
nationale du Diabète. Genève, 10-14
juillet 1961, vol. I. Ed. D^e M. Demole.
Genève.

61. MULLER (S.A.).
Dermatologic disorders associated with diabetes mellitus.
Proc. Mayo clin., 41, 689-703, 1966.
62. PEDERSEN (J.), OLSEN (S.).
Small vessel disease of the lower extremity in diabetic mellitus : on the pathogenesis of the foot lesions in diabetes
Act. Med. Scand., 171, 551, 1962.
63. PIERI (A.), SCARFELLI (P.T.), RIZZO (M.).
Small blood vessel involvement in diabetes mellitus : light microscope study of specimens obtained by ear lobe biopsy.
Diabetol., I, 109, 1965.
64. PIRART (J.).
Données récentes sur la pathogénie des neuropathies diabétiques.
Presse Méd., 77, 1205, 1969.
65. PLAUCHU (M.), MOLINIE (C.).
Importance diagnostique et pronostique de la fragilité vasculaire. Son traitement actuel.
Lyon Méd., 48, 1285-1290, 1966.
66. PLAUCHU (M.).
L'angiopathie diabétique.
J. Méd. Lyon, 50, 3-28, 1969.
67. PLAUCHU (M.), MEUNIER (P.).
Apport de l'angiostérométrie au diagnostic de la fragilité vasculaire. Son intérêt dans le contrôle de l'efficacité thérapeutique d'un angioprotecteur.
Gaz. Med. Franç., 73, 2808-2811, 1966.
68. ROSEWDA.
The nature and pathogenesis of diabetic retinopathy.
Un. Med. Canada, 92, 1288-1291, 1963.

69. ROSKAM (J.).
Purpura provoqué par venous hyperpression
(blood pressure cuff test).
Thromb. Diath. Haemorrh., 9, 235-247,
1963.
70. SEVIN (R.).
Effet d'un mélange d'anthocyanosides, de
myrtilles et de β carotènes sur la ré-
sistance capillaire chez le diabétique.
Ophthalmologica, 152, 109-117, 1966.
71. SEVIN (R.).
Diabetic retinopathy and capillary resis-
tance. Comparative studies of various
treatments.
Biblio. ophthalm., 76, 139-145, 1968.
72. SEVIN (R.), CUENDET (J.F.).
Capillary resistance and diabetic retino-
pathy. Effet de l'étamsylate.
Ophthalmologica, 155, 186-193, 1968.
73. SCHELLING (J.L.), ROSSI (G.).
Diabetic angiopathy, a peculiar form of
peripheral circulation disorder.
Helv. Med. Acta, 28, 506-512, 1961.
74. SHOICHI-YAMAGATA (S.), YAMAUCHI (Y.).
Diabetic neuropathy and triopathy.
Diabetes. Proceedings of the sixth con-
gress of the International Diabetes Federa-
tion. July 30 - August 4 1967. Stockholm
Ed. J. OSTMAN, Stockholm.
75. SKOVBOG (F.), NIELSEN (A.V.), SCHLICHTKRULL
(J.) and DITZEL (J.).
Blood viscosity in diabetic patients.
Lancet, I, 129-131, 1966.
76. SLOMINSKA-PETELLENZOVA (J.).
Etude de la résistance capillaire dans
la peau des diabétiques.

Pol. Tyg. Lek., 20, 89-91, 1965.

77. SOMLO (Z.), SZUCS (S.), CSAPO (G.), KOVACS (K.) and BAJUSZ (G.).
The relationship between diabetic angiopathy and neuropathy.
Germ. Med. Month., 10, 278-81, 1965.
78. STRUZAK-YSOKINSKA (M.).
Resistance of the capillaries of mucous membrane in the course of diabetes.
Czas. Stoma., 21, 259-264, 1968.
79. TERRY (E.W.), MESSINA (E.J.), STEPHENSCHWARTZ (M.), REDISCH (W.), and STEELE (J.M.)
Manifestation of diabetic microangiopathy in nailpold capillaries.
Diabetes, 16, 595-597, 1967.
80. TUTIN (M.), DORF (G.).
L'angiopathie diabétique.
Prog. Med., 95, 719-724, 1967.
81. VAGUE (D.), PAYAN (H.), VAGUE (P.).
Etude de la microangiopathie cutanée dans le diabète et l'obésité.
Le Diabète, 3, 212-219, 1968.
82. VAGUE (R.).
Contribution à l'étude de la microangiopathie dans les états diabétiques et pré-diabétiques. A propos de 125 biopsies cutanées.
Thèse Marseille, n° 2932, 1961.
83. WAJCNER (G.).
Etude des artérioles du rein et de la peau chez 38 sujets diabétiques et 66 sujets non diabétiques.
Presse Méd., 75, 2091-2094, 1967.

84. WOJCIKIEWICZ (O.), BIEZ (N.), SZOPINSKA-CIBA (L.).

The studies of capillary resistance for the detection of vascular changes in diabetic patients.

Pol. Arch. Med. Wewnet., 36, 85-89, 1966.

85. WYSS (F.), MATTI (H.).

Über eine neue Apparatur zur Bestimmung der Kapillärerresistenz.

Schweiz. Med. Wschr., 79, 644-646, 1949.

86. ZACKS (S.I.), PEGUES (J.J.), ELLIOTT (F.A.)

Interstitial muscle capillaries in patients with diabetes mellitus, a light and electron microscope study.

Metabolism, 11, 381-393, 1962.

